



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91250 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 4-ОКСАДІАЗОЛІПІПЕРИДИНИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200808315

(22) 21.11.2006

(24) 12.07.2010

(86) РСТ/ЕР2006/011150, 21.11.2006

(31) 60/739,107

(32) 21.11.2005

(33) US

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) ТАФЕССЕ ЛЕЙКІ, ЕТ/US

(73) ПЕРДЬЮ ФАРМА Л.П., US

(56) WO 2004046132 A, 03.06.2004

US 3966748 A, 29.06.1976

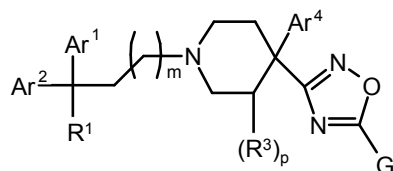
EP 1277737 A1, 22.01.2003

UA 200511617, 16.01.2006

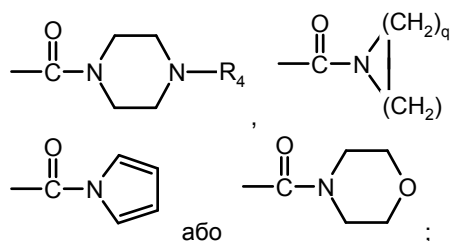
UA 200605034, 15.08.2006

UA 200714065, 11.03.2008

(57) 1. Сполука формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Ar¹ є -C₃-C₈циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або -(5-7-членний) гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією або декількома R² групами;Ar² є феніл, нафтил, антріл, фенантріл або -(5-7-членний) гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R² групами;Ar⁴ є -C₃-C₈циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або -(5-7-членний) гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R² групами;G є -H, -C(O)(CH₂)_nCO₂R⁴, -C(O)(CH₂)_nR⁵, -(C₁-C₅алкілен)C(O)OR⁴ або -(C₁-C₅алкілен)R⁵;R¹ є -H, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -CO₂R⁴, -CHO, -CN, -(C₁-C₄алкіл), -C(O)NH(C₁-C₄алкіл), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F,

або

R² і R³ є кожен незалежно -галоген, -C₁-C₃алкіл, -O(C₁-C₃алкіл), -NH(C₁-C₃алкіл),-N(C₁-C₃алкіл)₂, -CF₃ або -CF₃;R⁴ є -H, -C₁-C₁₀алкіл, -CH₂O(C₁-C₄алкіл), -CH₂N(C₁-C₄алкіл)₂ або -CH₂NH(C₁-C₄алкіл);R⁵ є -NH₂, -NH₂SO₂R⁴, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -SO₂NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкіл), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)₂, -SO₂NH(C₁-C₄алкіл), -SO₂N(C₁-C₄алкіл)₂, -H, -OH, -CN, -C₃-C₈циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або -(5-7-членний) гетероарил, кожен -C₃-C₈циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або -(5-7-членний) гетероарил є незаміщеним або заміщеним однією або декількома R² групами;

m є цілим числом в інтервалі від 0 до 4;

n є цілим числом в інтервалі від 1 до 4;

p = 0 або 1; i

q є цілим числом в інтервалі від 1 до 6.

2. Сполука за пунктом 1, де Ar¹, Ar² і Ar⁴ є феніл.

3. Сполука за пунктом 1, де m = 1 і G є H.

4. Сполука за пунктом 1, де R¹ є -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкіл) або -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкіл).5. Сполука за пунктом 1, де R¹ є -CN.

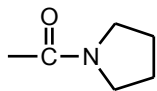
6. Сполука за пунктом 1 де m = 1, p = 0 і q = 3.

7. Сполука за пунктом 1, де G є -(CH₂)₂NH₂SO₂H.8. Сполука за пунктом 1, де G є -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH(C₁-C₄алкіл) або -CH₂C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкіл), переважно -CH₂C(O)NH₂.9. Сполука за пунктом 1, де G є -CH₂C(O)OCH₂CH₃.10. Сполука за пунктом 8 або 9, де R¹ є -C(O)N(CH₃)₂.11. Сполука за пунктом 8 або 9, де R¹ є

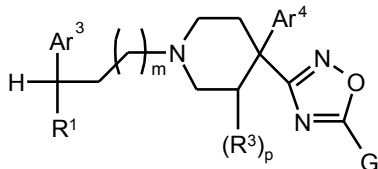
(13) C2

(11) 91250

(19) UA

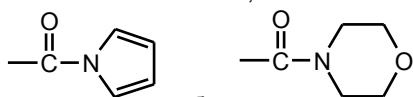
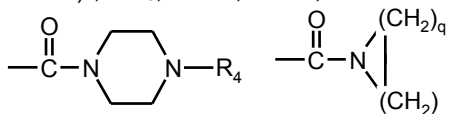


12. Сполука за пунктом 1, де G є -
(CH₂)₂C(O)OCH₂CH₃.
13. Сполука за пунктом 1, де G є -
(CH₂)₄C(O)OCH₂CH₃.
14. Сполука за пунктом 1, де p = 1.
15. Сполука формули (II):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Ar³ є феніл, нафтил, антрил, фенантрил або -(5-7-членний) гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R² групами; Ar⁴ є -C₃-C₈циклоалкіл, феніл, нафтил, антрил, фенантрил або -(5-7-членний) гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R² групами; G є -H, -C(O)(CH₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)(CH₂)_nR⁵, -(C₁-C₄алкілен)C(O)OR⁴ або -(C₁-C₆алкілен)R⁵; R¹ є H, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -CO₂R₄, -CHO, -CN, -(C₁-C₄алкіл), -C(O)NH(C₁-C₄алкіл), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F,



R² і R³ є кожен незалежно галоген, -C₁-C₃алкіл, -O(C₁-C₃алкіл), -NH(C₁-C₃алкіл), -N(C₁-C₃алкіл)₂, -CF₃ або -OCF₃;

R⁴ є -H, -C₁-C₁₀алкіл, -CH₂O(C₁-C₄алкіл), -CH₂N(C₁-C₄алкіл)₂ або -CH₂NH(C₁-C₄алкіл);

R⁵ є -NH₂, -NHSO₂R⁴, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -SO₂NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкіл), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)₂, -SO₂NH(C₁-C₄алкіл), -SO₂N(C₁-C₄алкіл)₂, -H, -OH, -CN, -C₃-C₈циклоалкіл, феніл, нафтил, антрил, фенантрил або -(5-7-членний) гетероарил, кожен -C₃-C₈циклоалкіл, феніл, нафтил, антрил, фенантрил або -(5-7-членний) гетероарил є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R² групами; m є цілим числом в інтервалі від 0 до 4; n є цілим числом в інтервалі від 1 до 4; p = 0 або 1; i

q є цілим числом в інтервалі від 1 до 6.

16. Сполука за пунктом 15, де Ar³ і Ar⁴ є феніл.

17. Сполука за пунктом 15, де m = 1 і G є H.

18. Сполука за пунктом 15, де R¹ є -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкіл) або -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкіл).

19. Сполука за пунктом 15, де R¹ є -CN.

20. Сполука за пунктом 15, де m = 1, p = 0 і q = 3.

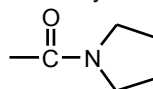
21. Сполука за пунктом 15, де G є -(CH₂)₂NHSO₂H.

22. Сполука за пунктом 15, де G є -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH(C₁-C₄алкіл) або -CH₂C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкіл), переважно -CH₂C(O)NH₂.

23. Сполука за пунктом 15, де G є -CH₂C(O)OCH₂CH₃.

24. Сполука за пунктом 22 або 23, де R¹ є -C(O)N(CH₃)₂.

25. Сполука за пунктом 22 або 23, де R¹ є



26. Сполука за пунктом 15, де G є -CH₂C(O)OCH₂CH₃.

27. Сполука за пунктом 15, де G є -CH₂C(O)OCH₂CH₃.

28. Сполука за пунктом 15, де p = 1.

29. Композиція, що містить сполуку за пунктом 1 і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

30. Композиція за пунктом 29, що додатково містить принаймні одну сполуку, яку вибирають з групи, що містить опіоїдний анальгетик, неопіоїдний анальгетик і протиблювотний агент.

31. Композиція, що містить сполуку за пунктом 15 і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

32. Композиція за пунктом 31, що також містить принаймні одну сполуку, яку вибирають з групи, що містить опіоїдний анальгетик, неопіоїдний анальгетик і протиблювотний агент.

33. Спосіб лікування болю у тварини, при якому здійснюють введення тварині, що цього потребує, ефективної кількості сполуки за пунктом 1, переважно, при якому додатково здійснюють введення ефективної кількості принаймні однієї сполуки, яку вибирають з групи, що містить опіоїдний анальгетик, неопіоїдний анальгетик і протиблювотний агент.

34. Спосіб лікування болю у тварини, при якому здійснюють введення тварині, що цього потребує, ефективної кількості сполуки за пунктом 15, переважно, при якому додатково здійснюють введення ефективної кількості принаймні однієї сполуки, яку вибирають з групи, що містить опіоїдний анальгетик, неопіоїдний анальгетик і протиблювотний агент.

35. Спосіб стимулювання функції опіоїдного рецептора в клітині, при якому здійснюють контактування клітини, здатної експресувати опіоїдний рецептор, з ефективною кількістю сполуки за пунктом 1.

36. Спосіб за пунктом 35, де рецептор вибирають з групи, що містить κ-опіоїдний рецептор, μ-опіоїдний рецептор, δ-опіоїдний рецептор і ORL-1 рецептор.

37. Спосіб стимулювання функції опіоїдного рецептора в клітині, при якому здійснюють контактування клітини, здатної експресувати опіоїдний рецептор, з ефективною кількістю сполуки за пунктом 15.

38. Спосіб за пунктом 37, де рецептор вибирають з групи, що містить κ-опіоїдний рецептор, μ-опіоїдний рецептор, δ-опіоїдний рецептор і ORL-1 рецептор.

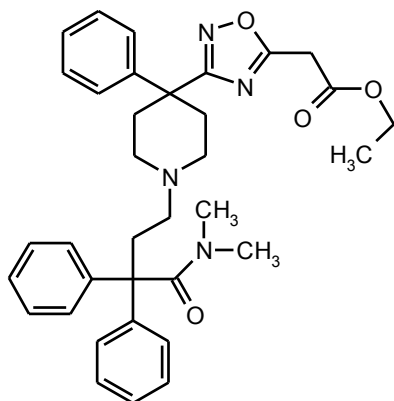
39. Спосіб одержання композиції, в якому змішують сполуку за пунктом 1 і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

40. Спосіб одержання композиції, в якому змішують сполуку за пунктом 15 і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

41. Набір, що містить контейнер, який вміщує композицію за пунктом 29, і, переважно, додатково містить протидіарейний агент.

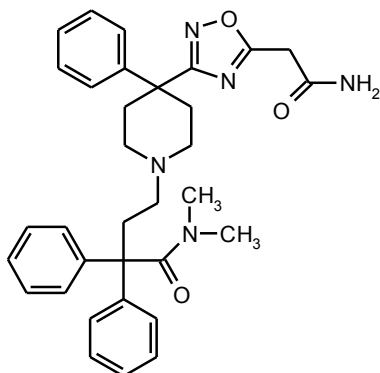
42. Набір, що містить контейнер, який вміщує композицію за пунктом 31, і, переважно, додатково містить протидіарейний агент.

43. Сполука формули



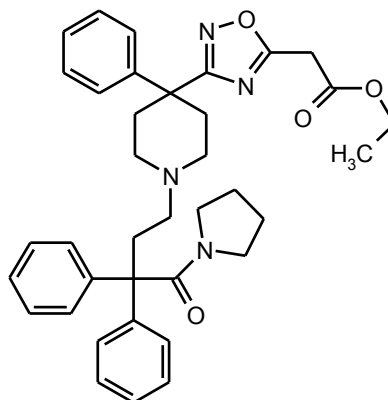
або її фармацевтично прийнятна сіль.

44. Сполука формули



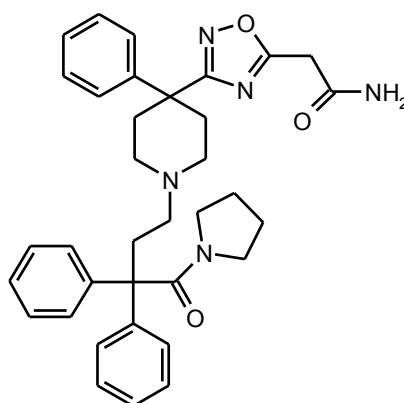
або її фармацевтично прийнятна сіль.

45. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

46. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

Галузь винаходу

Представлений винахід стосується 4-Оксадіазоліл-піперидинів, композицій, що містять 4-Оксадіазоліл-піперидинову сполуку і способів попередження або лікування болю або діареї у тварини, що включає введення тварині, що потребує такого попередження або лікування ефективної кількості 4-Оксадіазоліл-піперидину.

Передумови створення винаходу

Біль є найбільш загальним симптомом від якого пацієнти шукають медичної консультації і лікування. Біль може бути гострим і хронічним. В той час як гострий біль зазвичай є строковим, хронічний біль триває до 3 місяців або довше і може призводити до значних змін особистості пацієнта, якості життя, функціональної здатності і загальної якості життя (K. M. Foley, Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107 (J. C Bennett and F. Plum eds., 20th ed. 1996)).

Біль традиційно контролюється шляхом введення неопіїдних анальгетиків, таких як ацетил-

саліцилова кислота, трисаліцилат магнійхоліну, ацетамінофен, ібупрофен, фенпрофен, дифлузінал і напроксен; або опіїдних анальгетиків, включаючи морфін, гідроморфон, метадон, лефорфанол, фентаніл, оксикодон і оксиморфон. Id.

Патент США № 6,576,650 B1, патент США 6,166,039 і патент США № 5,849,761, Yaksh, і патент США № 6,573,282, Yaksh et al., описують 1,4-заміщені похідні піперидину, які як стверджується корисні як периферійно діючі антигіпералгезивні опіати.

Патент США № 6,362,203 B1, Моді et al., описує похідні 4-гідрокси-4-фенілпіперидину, які як повідомляється, проявляють периферійну анальгетичну дію.

Канадська заявка № 949560, Carron et al., описує похідні піперидину, що несуть замісники в 1 і 4 положеннях, які, як вказується, є корисними як анальгетики.

Міжнародна заявка № WO 02/38185 A2, Dunn et al., описує 1,4-заміщені піперидини, які, як вка-

зується, є корисними як антигіпералгезивний оплат.

Реферат Міжнародної публікації № WO 01/70689 A1 також описує похідні піперидину, що несуть замісники в 1 і 4 положеннях, які є корисними як агоністи опіоїдного рецептора δ .

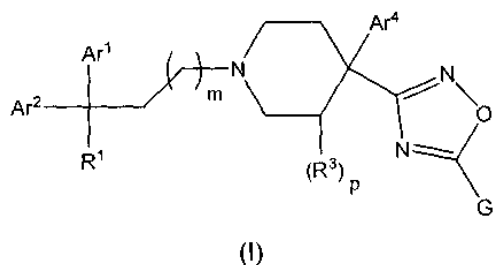
Традиційні опіоїдні анальгетики діють завдяки їх фармакологічній активності і подоланню гематоенцефалічного бар'єру. Але їх перетинання гематоенцефалічного бар'єру може призводити до небажаних побічних ефектів опосередкованих центральною нервовою системою, таких як пригнічення дихання, підвищення толерантності до лікарського засобу, підвищення залежності від лікарського засобу, запір і небажана ейфорія.

Однак, все ще залишається потреба в нових лікарських засобах корисних для лікування або попередження болю або діареї і що мають зменшений або не мають зовсім одного або декількох побічних ефектів пов'язаних з традиційним підходом до лікування болю або діареї.

Цитування будь-яких посилань в Розділі 2 цієї заявки не повинно розглядатись як припущення, що таке посилання є попереднім рівнем техніки представленого винаходу.

Короткий опис суті винаходу

Представлений винахід охоплює сполуки, що мають формулу (I):



і їх фармацевтично прийнятні солі, де:

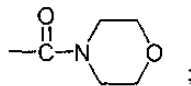
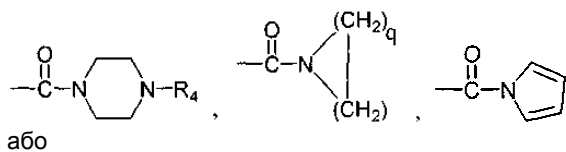
Ar^1 є $-C_3-C_8$ циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або $-(5-7\text{-членний})$ гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R^2 групами;

Ar^2 є феніл, нафтил, антріл, фенантріл або $-(5-7\text{-членний})$ гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R^2 групами;

Ar^4 є $-C_3-C_8$ циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або $-(5-7\text{-членний})$ гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R^2 групами;

G є $-H$, $-C(O)(CH_2)_nCO_2R^4$, $-C(O)(CH_2)_nR^5$, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})CO_2R^4$, або $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})R^5$;

R^1 є $-H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R^4$, $-CHO$, $-CN$, $-(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,



R^2 і R^3 є кожен незалежно $-галоген$, $-C_1-C_3$ алкіл, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$, $-NH(C_1-C_3 \text{ алкіл})$, $-N(C_1-C_3 \text{ алкіл})_2$, $-CF_3$ або $-OCF_3$;

R^4 = $-H$, $-C_1-C_{10}$ алкіл, $-CH_2O(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, $-CH_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$, або $-CH_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$;

R^5 = $-NH_2$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, $-SO_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$, $-H$, $-OH$, $-CN$, або $-C_3-C_8$ циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл, $-(5-7\text{-членний})$ гетероарил, кожен C_3-C_8 циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл, $-(5-7\text{-членний})$ гетероарил є незаміщеним або заміщеним однією або декількома R^2 групами;

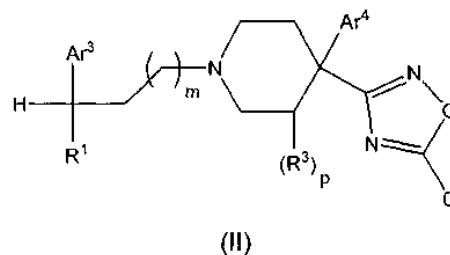
m = є цілим числом в інтервалі від 0 до 4;

n = є цілим числом в інтервалі від 1 до 4;

p = 0 або 1; і

q = є цілим числом в інтервалі від 1-6.

Представлений винахід також охоплює сполуки, що мають формулу (II):



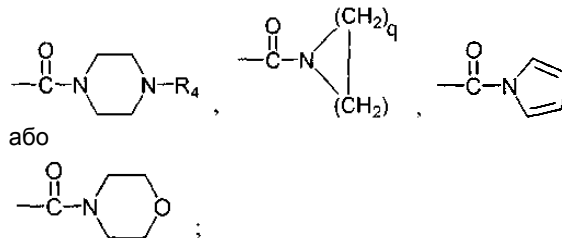
і їх фармацевтично прийнятні солі, де:

Ar^3 є феніл, нафтил, антріл, фенантріл, або $-(5-7\text{-членний})$ гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R^2 групами;

Ar^4 є $-C_3-C_8$ циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або $-(5-7\text{-членний})$ гетероарил, кожен є незаміщеним або заміщеним однією, двома або трьома R^2 групами;

G = $-H$, $-C(O)(CH_2)_nCO_2R^4$, $-C(O)(CH_2)_nR^5$, $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})CO_2R^4$ або $-(C_1-C_5 \text{ алкілен})R^5$;

R^1 = $-H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R^4$, $-CHO$, $-CN$, $-(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,



R^2 і R^3 є кожен незалежно галоген, $-C_1-C_3$ алкіл, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$, $-NH(C_1-C_3 \text{ алкіл})$, $-N(C_1-C_3 \text{ алкіл})_2$, $-CF_3$ або $-OCF_3$;

R^4 = $-H$, $-C_1-C_{10}$ алкіл, $-CH_2O(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, $-CH_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$ або $-CH_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$;

$R^5 = -NH_2, -NH_2SO_2R^4, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -C(O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, -SO_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -SO_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, -H, -OH, -CN, \text{ або } -C_3-C_8 \text{ циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл, } -(5-7\text{-членний) гетероарил, кожен } -C_3-C_8 \text{ циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл, } -(5-7\text{-членний) гетероарил є незаміщеним або заміщеним однією або декількома } R^2 \text{ групами;}$

$m = \epsilon$ цілим числом в інтервалі від 0 до 4;

$n = \epsilon$ цілим числом в інтервалі від 1 до 4;

$p = 0$ або 1; і

$q = \epsilon$ цілим числом в інтервалі від 1 до 6.

Сполука формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятна сіль (кожна є "4-Оксадіазоліл-піперидиновою сполукою") є корисною для лікування або попередження болю або діареї у тварини.

Винахід також стосується композиції, що містить 4-Оксадіазоліл-піперидинову сполуку і фармацевтично прийнятний носій або екціпієнт. Представлені композиції є корисними для лікування або попередження болю або діареї у тварини.

Винахід також стосується набору, що містить контейнер, який вміщує ефективну кількість 4-Оксадіазоліл-піперидину і інструкцію для застосування його для лікування або попередження болю або діареї.

Винахід також стосується способів попередження болю або діареї у тварини, що включає введення тварині, що цього потребує, ефективної кількості 4-Оксадіазоліл-піперидину. В наступних аспектах цього втілення, ці способи попередження болю або діареї у тварини також включають введення ефективної кількості опіоїдного анальгетика, неопіоїдного анальгетика, протиблювотного агента або їх комбінації.

Винахід також стосується способів для лікування болю або діареї у тварини, що включає введення тварині, що цього потребує, ефективної кількості 4-Оксадіазоліл-піперидину. В наступних аспектах цього втілення, ці способи для лікування болю або діареї у тварини також включають введення ефективної кількості опіоїдного анальгетика, неопіоїдного анальгетика, протиблювотного агента або їх комбінації.

Винахід також стосується застосування 4-Оксадіазоліл-піперидину при одержанні медикаменту корисного для лікування або попередження болю або діареї.

Винахід також стосується способів стимулювання функції опіоїдного рецептора в клітині, що включає контактування клітини здатної експресувати опіоїдний рецептор з 4-Оксадіазоліл-піперидиновою сполукою.

Винахід також стосується способів одержання фармацевтичної композиції, що включає стадію змішування 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки з фармацевтично прийнятим носієм або екціпієнтом.

Представлений винахід можна зрозуміти більш повно з посиланням на наступний детальний опис і ілюстративні приклади, які призначені для розкриття винаходу необмежуючи втілення винаходу.

4. Детальний опис винаходу

4.1 Визначення

Як тут використовується, терміни, що використовуються вище, мають наступні значення:

" C_1-C_3 алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 3 атомів вуглецю. Прикладами нерозгалуженого ланцюга і розгалуженого ланцюга $-C_1-C_3$ алкілів є -метил, -етил, -н-пропіл і ізопропіл.

" C_1-C_4 алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводневий ланцюг, що має від 1-4 атомів вуглецю. Прикладами нерозгалуженого ланцюга $-C_1-C_4$ алкілів є метил, -етил, -н-пропіл, і -н-бутил. Прикладами розгалуженого ланцюга $-C_1-C_4$ алкілів є -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, і -трет-бутил.

" C_1-C_6 алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Прикладами нерозгалуженого ланцюга $-C_1-C_6$ алкілів є метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і -н-гексил. Прикладами розгалуженого ланцюга $-C_1-C_6$ алкілів є -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, -неопентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 3-етилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил і 3,3-диметилбутил.

" C_1-C_{10} алкіл" означає нерозгалужений ланцюг або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 10 атомів вуглецю. Прикладами нерозгалуженого ланцюга $-(C_1-C_{10})$ алкілів є метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил, -н-гексил, -н-гептил, -н-октил, -н-ноніл, і -н-децил. Прикладами розгалужених $-(C_1-C_{10})$ алкілів є ізопропіл, втор-бутил, ізобутил, -трет-бутил, ізопентил, неопентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 3-етилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 1,2-диметилпентил, 1,3-диметилпентил, 1,2-диметилгексил, 1,3-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 1,2-диметилгептил, 1,3-диметилгептил, і 3,3-диметилгептил.

" C_1-C_5 алкілен" означає нерозгалужений ланцюг або розгалужений, нециклічний, дивалентний вуглеводень, що має від 1 до 5 атомів вуглецю. Прикладами нерозгалуженого ланцюга $-C_1-C_5$ алкіленових груп є $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ і $-(CH_2)_5-$. Прикладами розгалужених $-C_2-C_5$ алкіленових груп є $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_3)_2CH_2CH_2C-$ і $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$.

" C_3-C_8 циклоалкіл" означає насичений циклічний вуглеводень, що має від 3 до 8 атомів вуглецю. Прикладами $-C_3-C_8$ циклоалкілів є -

циклопропіл, -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил, -циклогептил і -циклооктил.

"-(5-7-членний)гетероарил" означає ароматичне гетероциклічне кільце з 5-7 членами, де принаймні один атом вуглецю кільця замінений гетероатомом, що незалежно вибирають з азоту, кисню і сірки. -(5-7-членний)гетероарилом є кільце, що містить принаймні один атом вуглецю. Прикладами -(5-7-членний)гетероарилів є піридил, фурил, тіофеніл, піроліл, оксадіазоліл, імідазоліл, тіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, тіадіазоліл і триазиніл.

"Галоген" означає -F, -Cl, -Br або -I.

Термін "тварина", включає, але необмежується, корів, приматів, мавп, шимпанзе, бабуїнів, коней, овець, свиней, курей, індичок, перепелів, кішок, собак, мишей, щурів, кролів, морських свинок і людей.

Фраза "фармацевтично прийнятна сіль", як тут використовується, є сіллю утвореною кислотою і основною азотною групою 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки. Ілюстративними солями є, але не обмежується, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромід, йодид, нітрат, бісульфат, фосфат, гідрофосфат, ізонікотинат, лактат, саліцилат, гідрогенфосфат, тартрат, олеат, танат, пантотенат, бітартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкоронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат і памоат (тобто, 1,1'-метиленбіс(2-гідрокси-3-нафтоат)). Термін "фармацевтично прийнятна сіль" також стосується солі одержаної з 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки, що має кислотну функціональну групу, таку як карбоксильна функціональна група, і фармацевтично прийнятною неорганічної або органічної основи. Придатними основами є, але не обмежується, гідроксиди лужних металів, таких як натрій, калій і літій, гідроксиди лужноземельних металів, таких як кальцій і магній; гідроксиди інших металів, таких як алюміній і цинк, аміак і органічні аміни, такі як незаміщені або гідрокси-заміщені моно-, ди- або триалкіламіни; дициклогексиламін; трибутиламін; піридин; N-метил-, N-етиламін; діетиламін; триетиламін; моно-, біс- або тріс-(2-гідроксинажчий алкіламіни), такі як моно-, біс- або тріс-(2-гідроксиетил)амін, 2-гідрокси-трет-бутиламін або тріс-(гідроксиметил)метиламін, N,N-ди-нажчий алкіл-N-(гідрокси нажчий алкіл)аміни, такі як N,N-диметил-N-(2-гідроксиетил)амін або три-(2-гідроксиетил)амін; N-метил-D-глюкамін; і амінокислоти, такі як аргінін, лізин і їм подібні.

Терміни "лікування" і "терапія" болю або діареї включає зменшення складності, або припинення болю або діареї. В одному з втілень "лікування" і "терапія" включає інгібування, наприклад, зменшення загальної частоти епізодів болю або діареї, відповідно.

Терміни "попередження" болю або діареї включає анулювання випадків болю або діареї, відповідно.

Фраза "опіоїдний рецептор" означає рецептор δ -опіоїда, рецептор κ -опіоїда, рецептор μ -опіоїда або рецептор ORL-1.

Фраза "ефективна кількість", коли використовується у поєднанні з 4-Оксадіазоліл-піперидиновою сполукою означає кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки, що є корисною для лікування або попередження болю або діареї у тварини або стимулювання функції опіоїдного рецептора в клітині.

Фраза "ефективна кількість", коли використовується з іншим терапевтичним агентом означає кількість корисну для забезпечення терапевтичної дії цим терапевтичним агентом.

Коли перша група є "заміщеною однією або декількома" другими групами, кожен один або декілька атомів водню перших груп є заміненим другою групою.

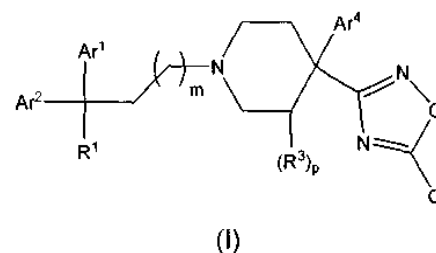
В одному з втілень, перша група є заміщеною до трьох других груп.

В іншому втіленні, перша група є заміщеною однією або двома другими групами.

В іншому втіленні, перша група є заміщеною тільки однією другою групою.

4.2 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки

Як визначено вище, представлений винахід охоплює 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки, що мають формулу (I)



і їх фармацевтично прийнятні солі, де Ar^1 , Ar^2 , Ar^4 , R^1 - R^3 , G, n, m, p і q є такими як визначено вище.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких G є -H.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких G є $-C(O)(CH_2)_nCO_2R^4$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких G є $-C(O)(CH_2)_nC(O)OH$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких G є $-C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ і R^4 = $-C_1$ - C_{10} алкіл.

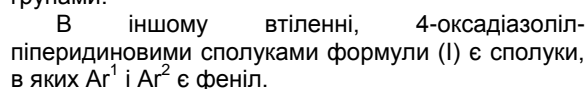
В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких G є $-C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ і R^4 = $-CH_2O(C_1-C_4$ алкіл).

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких G є $-C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ і R^4 = $-CH_2NH(C_1-C_4$ алкіл) або $-CH_2N(C_1-C_4$ алкіл).

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких G = $-(C_1-C_5$ алкілен) $C(O)OR^4$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких G = $-CH_2C(O)OR^4$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліпідіперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких R^1 є $-C(O)OR^4$.



В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких Ar^4 є заміщеною однією або декількома R^2 групами.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких Ar^4 є феніл, нафтил, антрил, або фенантрин.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких Ar^4 є феніл.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких Ar^4 є -(5-7-членний) гетероарил.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких Ar^1 , Ar^2 , і Ar^4 є феніл.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких Ar^1 є циклогексил.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких Ar^1 є циклогексил і Ar^2 є феніл.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, і $p = 0$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, і $q = 0$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, і $m = 0$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, і $m = 1$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, і Ar^1 і Ar^2 є феніл.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, $p = 0$, і Ar^4 є феніл.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, $p = 0$, і $m = 0$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, $p = 0$, і $m = 1$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, $p = 0$, і Ar^1 і Ar^2 є феніл.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, $p = 0$, Ar^4 є феніл, і $m = 0$.

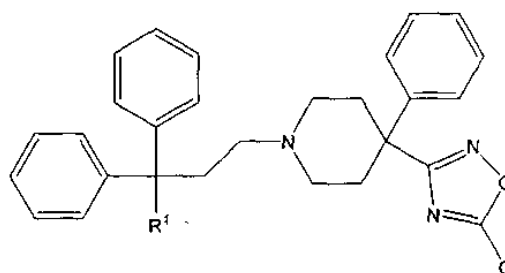
В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, $p = 0$, Ar^4 є феніл, і $m = 1$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, $p = 0$, Ar^4 є феніл, і Ar^1 і Ar^2 є феніл.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, $p = 0$, Ar^4 є феніл, $m = 0$, і Ar^1 і Ar^2 є феніл.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (I) є сполуки, в яких $G = H$, $p = 0$, Ar^4 є феніл, $m = 1$, і Ar^1 і Ar^2 є феніл.

Ілюстративні 4-оксадіазоліл-піперидинові сполуки формули (I) мають наступну структуру:



і їх фармацевтично прийнятні солі, де G і R^1 є такими як визначено далі:

Сполука номер:	G :	R ¹ :
AAA	- H	-H
AAB	-CH ₂ C(O)NH ₂	-H
AAC	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
AAD	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
AAE	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-H
AAF	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
AAG	-C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H

Сполука номер:	G :	R ¹ :
AAH	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-H
AAI	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
AAJ	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-H
AAK	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
AAL	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-H
AAM	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
AAN	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	-H
AAO	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
AAP	-CH ₂ SO ₂ NH ₂	-H
AAQ	-CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	-H
AAR	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H	-H
AAS	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
AAT	- H	-C(O)NH ₂
AAU	-CH ₂ C(O)NH ₂	-C(O)NH ₂
AAV	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-C(O)NH ₂
AAW	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
AAX	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-C(O)NH ₂
AAZ	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-C(O)NH ₂
AAZ	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
ABA	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
ABB	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
ABC	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
ABD	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
ABE	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂

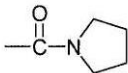
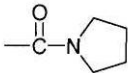
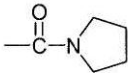
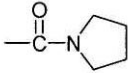
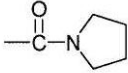
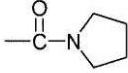
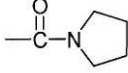
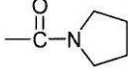
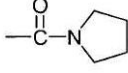
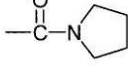
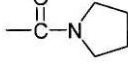
Сполука номер:	G :	R ¹ :
ABF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABG	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABI	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABK	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABM	- H	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABN	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABO	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABP	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABR	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABS	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABT	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABU	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABV	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABW	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABX	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABY	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABZ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACA	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACB	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACC	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$

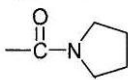
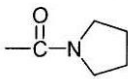
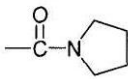
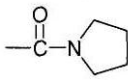
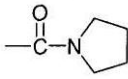
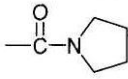
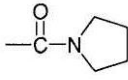
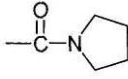
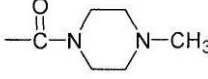
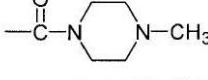
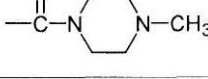
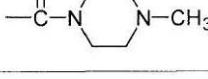
Сполука номер:	G :	R ¹ :
ACD	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACE	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACF	- H	-CHO
ACG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
ACH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
ACI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
ACK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
ACL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CHO
ACV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
ACW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CHO
ACX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACY	- H	-CN
ACZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
ADA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN

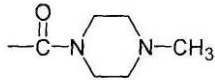
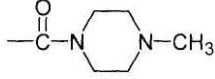

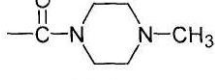
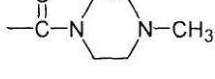
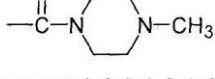
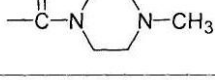
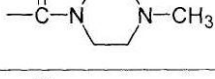
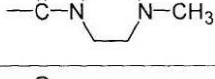
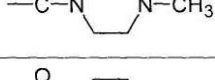
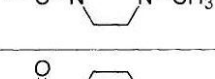

Сполука номер:	G :	R ¹ :
ADB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
ADC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
ADD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
ADE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
ADF	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
ADG	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
ADH	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
ADI	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
ADJ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
ADK	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
ADL	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
ADM	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
AND	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CN
ADO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
ADP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CN
ADQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
ADR	- H	-CH ₃
ADS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH ₃
ADT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₃
ADU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
ADV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH ₃
ADW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₃
ADX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
ADY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃


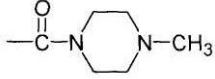
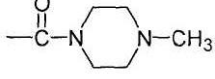
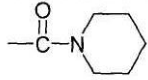
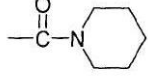
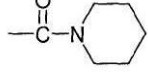
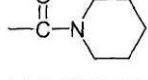
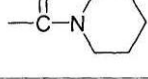
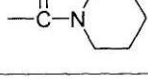
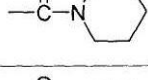
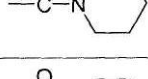
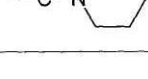
Сполука номер:	G :	R ¹ :
ADZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
AEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
AEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
AEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEK	- H	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEO	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEQ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AER	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AET	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEV	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$

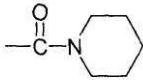
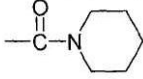
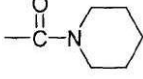
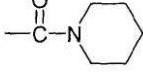
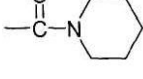
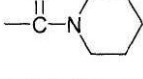
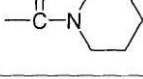
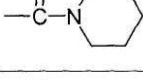
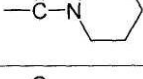
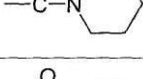
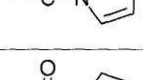
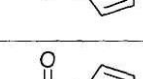
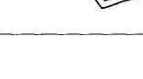
Сполука номер:	G :	R ¹ :
AEX	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEY	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEZ	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
AFA	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
AFB	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)NH(CH_3)$
AFC	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AFD	- H	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFE	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFF	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFG	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFH	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFI	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFJ	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFK	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFL	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFM	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFN	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFO	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFP	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFQ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFR	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFS	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFT	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFU	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)N(CH_3)_2$

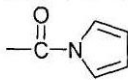
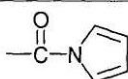
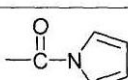
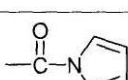
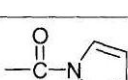
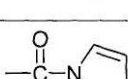
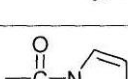
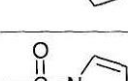


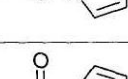
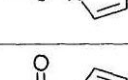
Сполука номер:	G :	R ¹ :
AFV	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFW	- H	
AFX	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AFY	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AFZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

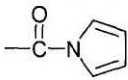
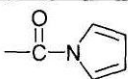
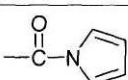
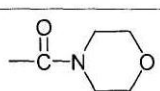
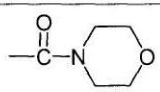
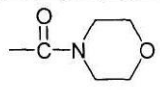
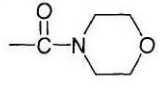
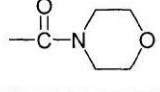
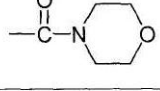
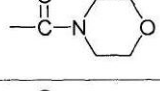
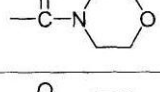
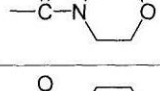
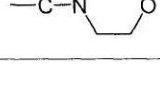
Сполука номер:	G :	R ¹ :
AGH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGI	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGJ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGK	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGL	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AGM	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGN	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AGO	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGP	-H	
AGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AGR	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGS	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	

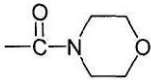
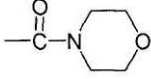
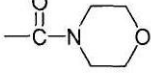
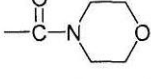
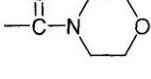
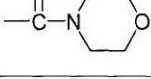
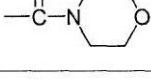
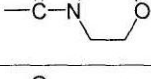
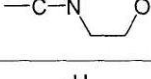
Сполука номер:	G :	R ¹ :
AGT	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	
AGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGX	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGY	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHA	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHB	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHC	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	

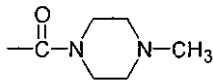
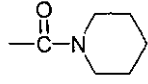
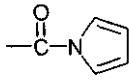
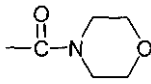
Сполука номер:	G :	R ¹ :
AHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AHH	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AHI	$-\text{H}$	
AHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AHM	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AHN	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHO	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AHP	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHQ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

Сполука номер:	G :	R ¹ :
AHR	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHS	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHT	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHU	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHV	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIB	-H	
AIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

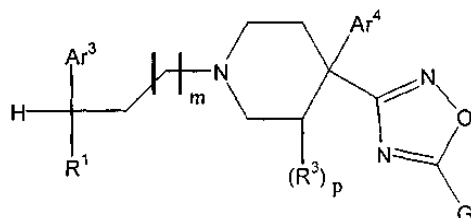
Сполука номер:	G :	R ¹ :
AIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AIG	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AIH	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIK	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIN	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIP	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	

Сполука номер:	G :	R ¹ :
AIR	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AIS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AIT	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIU	$-\text{H}$	
AIV	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AIW	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AIX	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIY	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AIZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AJA	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AJB	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AJC	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AJD	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

Сполука номер:	G :	R ¹ :
AJE	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AJF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AJG	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AJH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AJI	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AJJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AJK	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AJL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AJM	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AJN	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-H
AJO	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
AJP	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
AJQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CHO}$
AJR	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CN}$
AJS	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
AJT	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$

Сполука номер:	G :	R ⁴ :
AJU	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AJV	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
AJW	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
AJX	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
AJY	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	

Представлений винахід також охоплює сполуки, що мають формулу (II):



(II)

і їх фармацевтично прийнятні солі, де Ar^3 , Ar^4 , R^1 , R^3 , G , n , m , p і q є такими як визначено вище.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G \in H$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -C(O)(CH_2)_n C(O)OR^4$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(C_1-C_5 \text{ алкілен})R^5$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -CH_2-R^5$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(CH_2)_2-R^5$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(CH_2)_3-R^5$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(CH_2)_4-R^5$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(CH_2)_5-R^5$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -C(O)(CH_2)_n C(O)OR^4$ і $R^4 = H$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -C(O)(CH_2)_n C(O)OR^4$ і $R^4 = -C_1-C_{10}$ алкіл.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -C(O)(CH_2)_n C(O)OR^4$ і $R^4 = -CH_2O(C_1-C_4 \text{ алкіл})$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -C(O)(CH_2)_n C(O)OR^4$ і $R^4 = -CH_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ або $-CH_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(C_1-C_5 \text{ алкілен})COOR^4$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -CH_2-COOR^4$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -CH_2COOCH_2CH_3$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(CH_2)_2-COOR^4$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(CH_2)_3-COOR^4$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(CH_2)_4-COOR^4$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -(CH_2)_5-COOR^4$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -C(O)(CH_2)_n R^5$ і $R^5 = -NHSO_2R^4$.

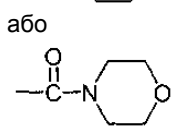
В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -C(O)(CH_2)_n R^5$ і $R^5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, або $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліл-піперидиновими сполуками формули (II) є такі, в яких $G = -C(O)(CH_2)_n R^5$ і $R^5 = -SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$, або $-SO_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$.

В іншому втіленні, 4-оксадіазоліліпіперидиновими сполуки формули (II) є такі, в

В одному з втілень, 4-оксадіазоліп-піперидиновими сполуки формули (II) є такі, в яких R³ є -C₁-C₃ алкіл.

В одному з втілень, 4-оксадіазоліп-
іперидиновими сполуки формули (II) є такі, в
яких R^1 є



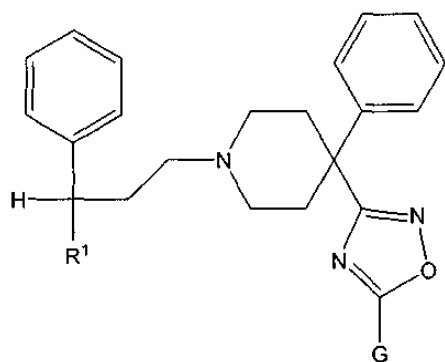
В одному з втілень, 4-оксадіазоліп-іперидиновими сполуки формули (II) є такі, в яких Ar^3 є -(5-7-членний) гетероарил.

Ілюстративні 4-оксадіазоліл-піперидинові сполуки формули (II) мають наступну структуру:

53

91250

54



де G і R¹ є такими як визначено далі:

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BAA	- H	-H
BAB	-CH ₂ C(O)NH ₂	-H
BAC	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
BAD	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
BAE	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-H
BAF	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
BAG	-C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
BAH	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-H
BAI	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
BAJ	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-H
BAK	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H

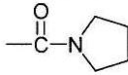
Сполука номер:	G :	R ¹ :
BAL	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
BAM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
BAN	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
BAO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
BAP	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H
BAQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
BAR	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-H
BAS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H
BAT	- H	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAU	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAV	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAW	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAX	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAY	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBA	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBB	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBC	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBD	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBE	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBG	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBI	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$

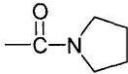
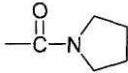
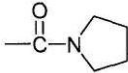
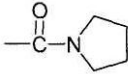
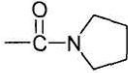
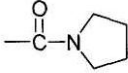
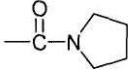
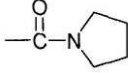
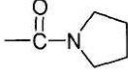
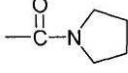
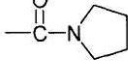
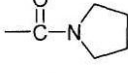
Сполука номер:	G :	R ¹ :
BBJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBK	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBM	- H	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBN	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBO	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBP	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBR	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBS	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBT	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBU	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBV	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBW	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBX	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBY	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBZ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCA	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCB	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCC	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCD	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCE	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCF	- H	$-\text{CHO}$
BCG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$

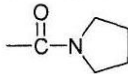
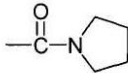
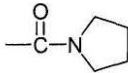
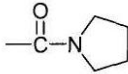
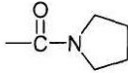
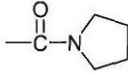

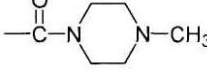
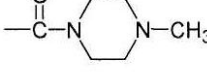
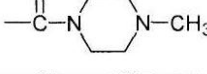
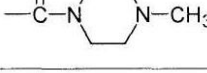
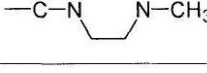
Сполука номер:	G :	R ¹ :
BCH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
BCI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
BCK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
BCL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CHO
BCV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
BCW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CHO
BCX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCY	- H	-CN
BCZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
BDA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
BDB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
BDC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
BDD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
BDE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BDF	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-CN
BDG	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CN
BDH	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-CN
BDI	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CN
BDJ	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-CN
BDK	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CN
BDL	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	-CN
BDM	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CN
BND	-CH ₂ SO ₂ NH ₂	-CN
BDO	-CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	-CN
BDP	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H	-CN
BDQ	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-CN
BDR	- H	-CH ₃
BDS	-CH ₂ C(O)NH ₂	-CH ₃
BDT	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-CH ₃
BDU	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-CH ₃
BDV	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-CH ₃
BDW	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-CH ₃
BDX	-C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-CH ₃
BDY	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-CH ₃
BDZ	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
BEA	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-CH ₃
BEB	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃
BEC	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-CH ₃

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BED	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$
BEE	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-CH_3$
BEF	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$
BEG	$-CH_2SO_2NH_2$	$-CH_3$
BEH	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-CH_3$
BEI	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-CH_3$
BEJ	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-CH_3$
BEK	- H	$-C(O)NH(CH_3)$
BEL	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEM	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEN	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEO	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEP	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEQ	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BER	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BES	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BET	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEU	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEV	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEW	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEX	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEY	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEZ	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BFA	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BFB	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)NH(CH_3)$
BFC	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BFD	- H	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFE	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFF	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFG	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFH	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFI	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFJ	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFK	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFL	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFM	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFN	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFO	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFP	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFQ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFR	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFS	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFT	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFU	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFV	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFW	- H	

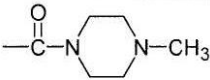
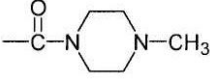
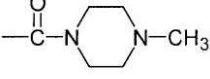

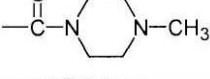
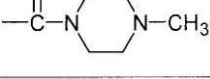
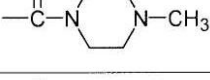
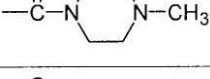
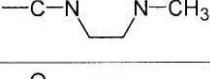
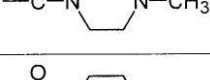

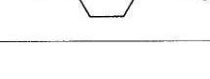
Сполука номер:	G :	R ¹ :
BFX	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BFY	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BFZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGI	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

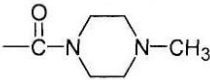
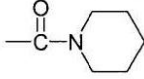
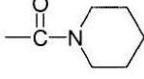
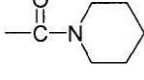
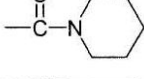
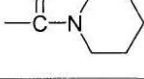
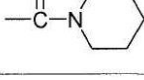
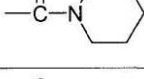
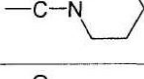
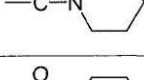
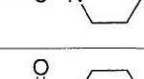

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BGJ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
BGK	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
BGL	$-CH_2SO_2NH_2$	
BGM	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
BGN	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
BGO	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BGP	-H	
BGQ	$-CH_2C(O)NH_2$	
BGR	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
BGS	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
BGT	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
BGU	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	

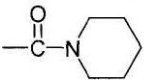
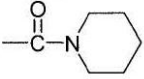
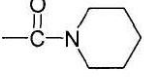
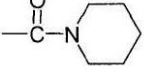
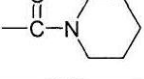
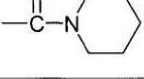
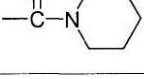
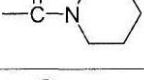
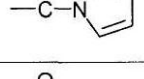
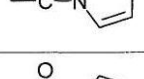
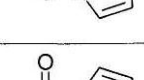


71

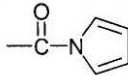
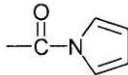
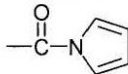
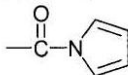
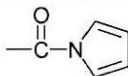
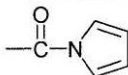
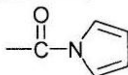
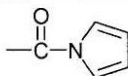
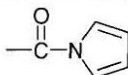
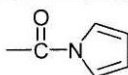
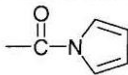
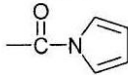
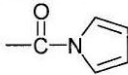
91250

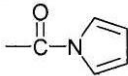
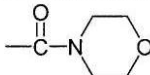
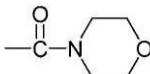
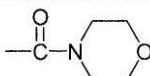
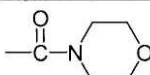
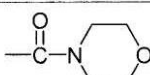
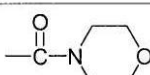
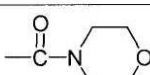
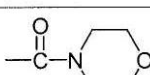
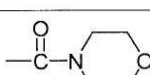
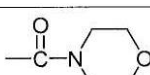
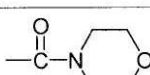
72

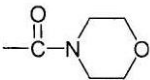
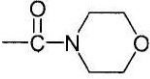
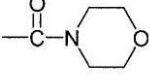
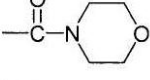
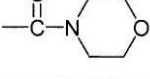
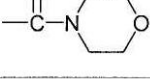
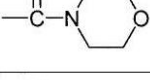
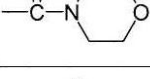
Сполука номер:	G :	R ¹ :
BGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGX	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGY	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHA	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHB	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHC	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	

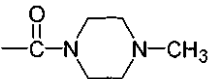
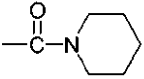
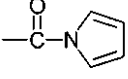
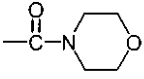
Сполука номер:	G :	R ¹ :
BHH	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BHI	-H	
BHJ	$-CH_2C(O)NH_2$	
BHK	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
BHL	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
BHM	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
BHN	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
BHO	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BHP	$-CH_2CO_2CH_3$	
BHQ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
BHR	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
BHS	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BHT	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHU	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHV	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
BIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BIB	-H	
BIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BIG	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
BIH	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BII	$-CH_2CO_2CH_3$	
BIJ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
BIK	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
BIL	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
BIM	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
BIN	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
BIO	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
BIP	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
BIQ	$-CH_2SO_2NH_2$	
BIR	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
BIS	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BIT	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BIU	-H	
BIV	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BIW	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BIX	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BIY	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BIZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BJA	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BJB	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BJC	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BJD	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BJE	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BJF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BJG	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BJH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BJI	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BJJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BJK	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BJL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
BJM	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BJN	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-H
BJO	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BJP	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BJQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-CHO
BJR	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-CN
BJS	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
BJT	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$
BJU	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Сполука номер:	G :	R ¹ :
BJV	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ H	
BJW	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ H	
BJX	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ H	
BJY	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ H	

4.3 Способи одержання 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук

4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки представленого винаходу можна одержати використовуючи звичайні методи органічного синтезу, також як і наступні ілюстративні способи.

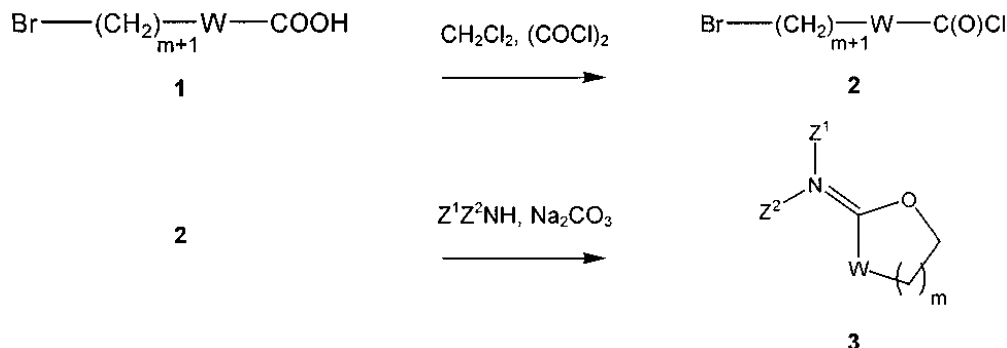
4.3.1 Синтез сполук структури 3

На Схемі 1 показані способи одержання проміжних сполук корисних в синтезі 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук формули I і формули II, в якій R¹ є -C(O)NZ¹Z², де Z¹ і Z² є кожен незалежно -(C₁-C₄ алкільна) група або Z¹ і Z² і атом азоту до

якого вони приєднані узяті разом утворюють N-(4-R⁴)-N'-1-піперазиніл, азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидил, гомопіперидил, піроліл або морфолініл.

Бромкислоти 1 перетворюють у хлориди бромкислот 2 використовуючи тіонілхлорид (J.S. Pizey, Synthetic Reactions 2: 65 (1974)), або, як зображено, використовуючи оксалілхлорид. Хлориди бромкислоти 2 взаємодіють з Z¹Z²NH, необов'язково в присутності основи, такої як Na₂CO₃, з утворенням реактивних проміжних сполук 3.

СХЕМА 1



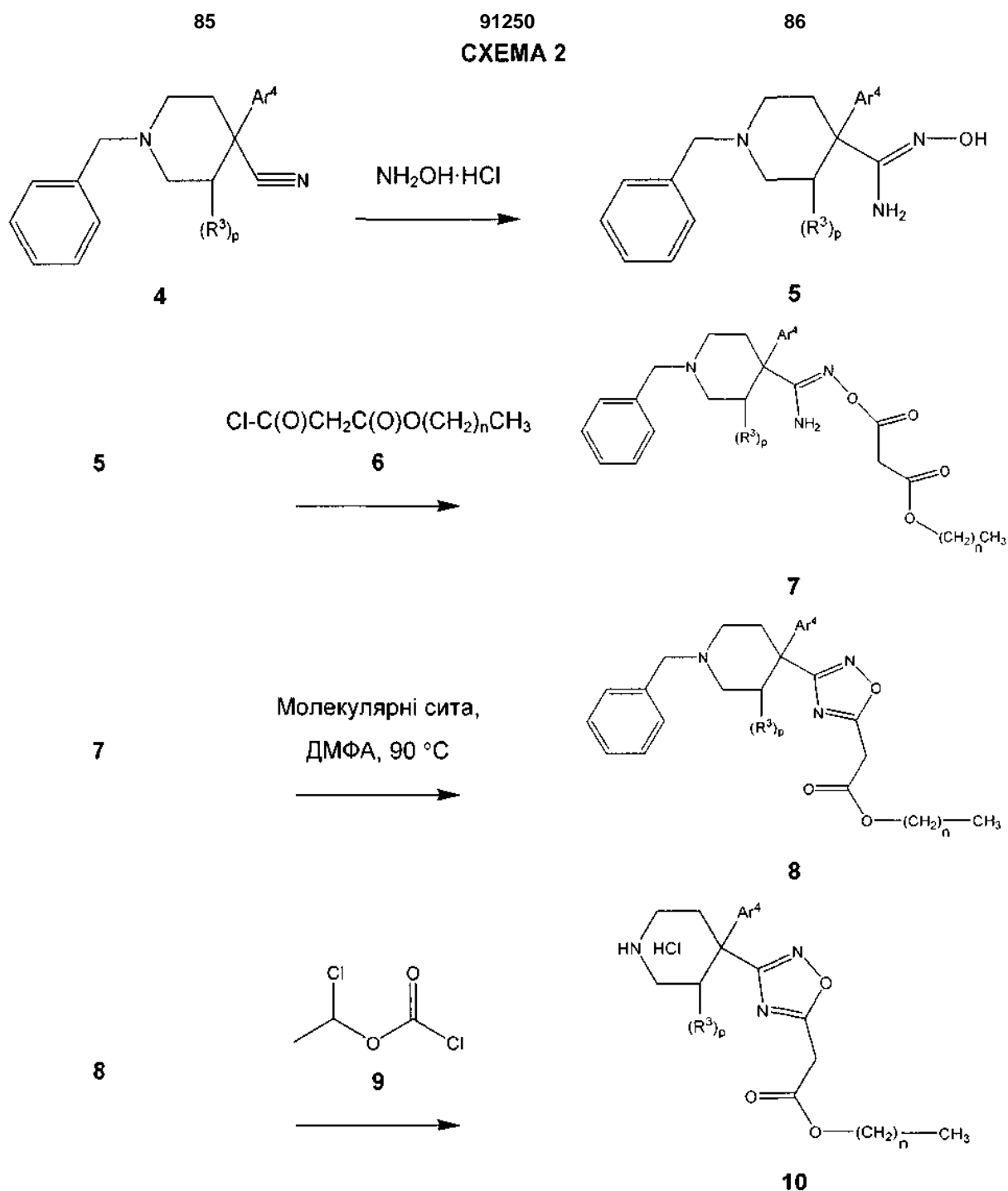
де -W- є -C(Ar¹)(Ar²)- або -C(H)(Ar³)-, і m, Ar¹, Ar², і Ar³ є такими як визначено вище.

4.3.2 Синтез Сполуки структури 10

На Схемі 2 показані способи одержання проміжних сполук корисних в синтезі 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук формули I і формули II, в якій G є, наприклад, -CH₂C(O)(CH₂)_nCH₃ і де n, p, R³ і Ar⁴ є такими як визначено вище.

Нітрили 4 додають до суміші гідрохлориду гідроксиламіну і карбонату калію. Одержану суспензію перемішують при кімнатній температурі і

потім при температурі кипіння із зворотнім холодильником з утворенням амідоксиму 5. Амідоксими 5 реагують з похідними малонілхлориду 6 з утворенням N-бензил-піперидинільних сполук 7. N-бензил-піперидинілоксадіазоли 7 нагрівають в ДМФА в присутності молекулярних сит з утворенням N-бензил-оксадіазоліл-піперидинів 8, які реагують з 1-хлоретилхлорформіатом 9 з видаленням бензильного замісника і утворенням оксадіазолілпіперидинів 10.



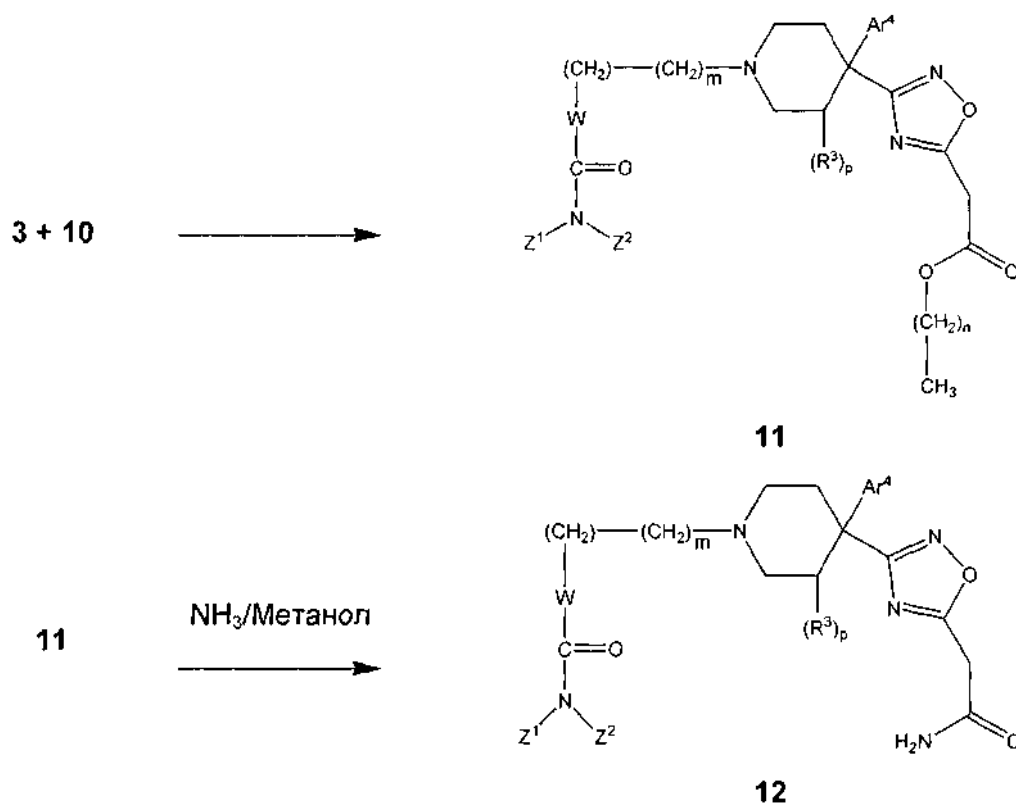
4.3.3 Синтез Сполук структури 12

На Схемі 3 показані способи, що використовуються в синтезі 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук формули I і формули II, в якій R^1 є, наприклад, $-C(O)NZ^1Z^2$, де Z^1 і Z^2 є кожен незалежно $-(C_1-C_4 \text{ алкільна})$ група або Z^1 і Z^2 і атом азоту до якого вони приєднані узяті разом утворюють $N-(4-R^4)-N'-1$ -піперазиніл, азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидил, гомопіперидил, піроліл або морфолініл; і в якій G є, наприклад, $-CH_2C(O)(CH_2)_nCH_3$; де $-W-$ є $-C(Ar^1)(Ar^2)-$ або $-$

$C(H)(Ar^3)-$; і $n, m, p, Ar^1, Ar^2, Ar^3, Ar^4$, і R^3 є такими як визначено вище.

Реактивні проміжні сполуки 3 і оксадіазоліл-піперидини 10 об'єднують і перемішують спочатку при $0^\circ C$ і потім при кімнатній температурі з утворенням 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук 11. 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки 11, можна розчинити в метанольному аміаку (наприклад 7N, Aldrich) і перемішувати при температурі кипіння з утворенням відповідних амідів 12.

СХЕМА 3

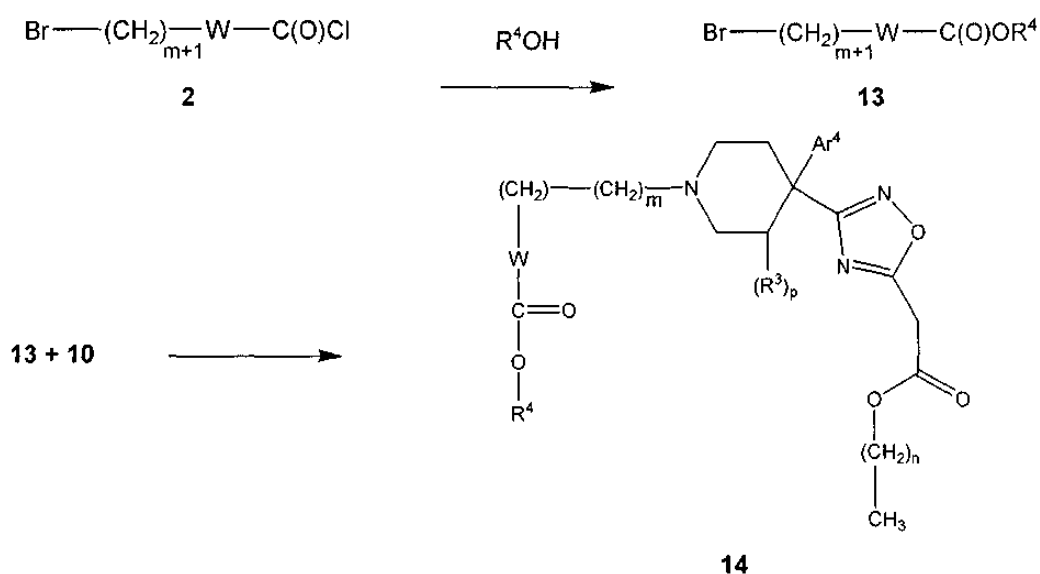


4.3.4 Синтез Сполук структури 14

На Схемі 4 показані способи, що використовуються в синтезі 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук формули I і формули II, в якій R^1 є $-\text{CO}_2R^4$ і G є, наприклад, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$; де $-W-$ є $-\text{C}(\text{Ar}^1)(\text{Ar}^2)-$ або $-\text{C}(\text{H})(\text{Ar}^3)-$; і $n, m, p, \text{Ar}^1, \text{Ar}^2, \text{Ar}^3, \text{Ar}^4$, і R^3 є такими як визначено вище.

Хлориди бромкислоти 2 (Схема 1) реагують з $R^4\text{OH}$, необов'язково в присутності основи, такої як піридин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін або основа Хюніга, з утворенням броместерів 13. Броместери 13 реагують з оксадіазолілпіперидинами 10 (Схема 2) з утворенням 4-оксадіазолілпіперидинів 14.

СХЕМА 4



4.3.5 Синтез Сполук структури 4

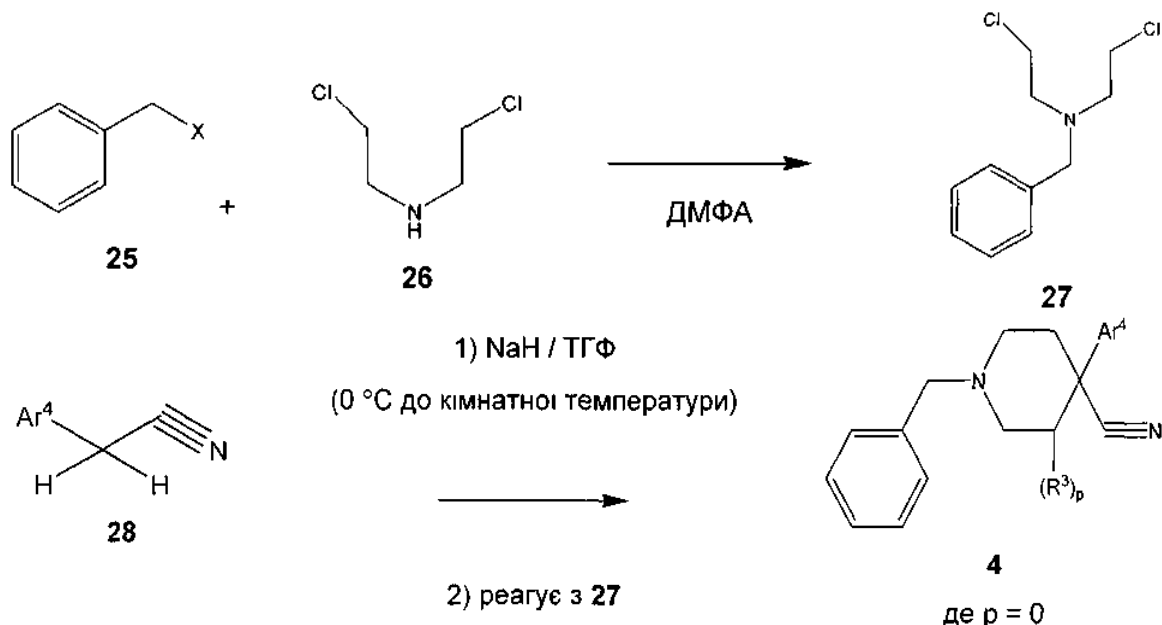
В деяких втіленнях, сполуки згідно із структурою 4 (наприклад, ті в яких p є 0), які можна вико-

ристати в синтезі 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук винаходу, одержують згідно із Схемою 5.

Комерційно доступні (Aldrich) бензили 25, де $X \in -Cl$ або $-Br$, реагують з біс(2-хлоретил)аміном 26 (Aldrich) в ДМФА в присутності триетиламіну при температурі в інтервалі від кімнатної температури до $80^\circ C$ з утворенням бензил-захищеного аміну 27.

Заміщений ацетонітрил 28, розчинений в ТГФ, спочатку обробляють $NaNH$ при кімнатній температурі і потім вводять у взаємодію з бензил-захищеним аміном 27 при температурі кипіння в ТГФ з утворенням нітрилу 4, який може бути використаний, наприклад, в синтезі показаному на Схемі 2, вище.

СХЕМА 5



Кожна структура зображена тут охоплює всі її стереоізомери і таутомери, кожна з яких, як зрозуміло, включена в представлений винахід, коли спеціально описана або ні, і коли або ні стереоізомер або таутомер зображений тут представляє стереоізомер або таутомер в надлишку стосовно будь-якого іншого його стереоізомеру або таутомеру. Відповідно, винахід також охоплює 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки і їх застосування як описано тут у формі їх індивідуальних стереоізомерів або таутомерів. Крім того, один або декілька атомів водню, вуглецю або інших атомів 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки можуть бути замінені ізотопом водню, вуглецю або інших атомів, відповідно. Такі сполуки, які охоплюються представленим винаходом, корисні як дослідницькі і діагностичні засоби в метаболічних фармакокінетичних дослідженнях і дослідженнях зв'язування.

4.4 Терапевтичне застосування 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук

У відповідності з винаходом, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки вводять тварині, в одному з втілень ссавцю, в іншому втіленні людині, для лікування або попередження болю 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки можуть бути використані для лікування або попередження гострого або хронічного болю. Наприклад, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки можуть бути використані для, але не обмежується, лікування або попередження ракового болю, центрального болю, пологового болю, болю при інфаркті міокарду, панкреатичного болю, колікового болю, пост-

операційного болю, головного болю, м'язового болю і болю обумовленого інтенсивним лікуванням.

4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки також можуть бути використані для інгібування, попередження або лікування болю пов'язаного із запаленням або з запальним захворюванням у тварини. Біль, що інгібується або попереджується, може бути обумовлений запаленням викликаним запальним захворюванням, яке може виникати через запалення тканини тіла, і яке може бути локальною запальною відповіддю і/або системним запаленням. Наприклад, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки можуть бути використані для інгібування, лікування або попередження болю зв'язаного з запальним захворюванням включаючи, але не обмежується: відторгнення трансплантованого органу; реоксипнаційне ушкодження внаслідок трансплантації органу (дивіться Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31:297-303 (1999)) включаючи, але не обмежується, трансплантація серця, легені, печінки або нирки; хронічні запальні захворювання суглобів, включаючи артрит, ревматоїдний артрит, остеоартрит і захворювання кісток обумовлені збільшенням резорбції кісток; запальні захворювання кишечника, такі як ілеїт, виразковий коліт, синдром Баррета і хвороба Крона; запальні захворювання легенів, такі як астма, респіраторний дистрес синдром повнолітніх і хронічне обструктивне захворювання дихальних шляхів; запальні захворювання очей, включаючи корнеальну дистрофію, трахому, онхоцеркоз, увеїт, метастатичну офтальмію і ендок-

фталмїт; хронїчні запальнї захворювання ясен, включаючи гїнгївіт і перїодонтит; туберкульоз; проказа; запальнї захворювання нирок, включаючи уремїчні ускладнення, гломерулонефрит і нефроз; запальнї захворювання шкїри, включаючи склеродерматит, спорїаз і екзему; запальнї захворювання центральної нервової системи, включаючи хронїчні демїєлінізуючі захворювання нервової системи, розсіяний склероз, СНІД-викликана нейродегенерація і хвороба Альцгеймера, інфекційний мєнінгїт, енцефаломїєліт, хвороба Паркінсона, хвороба Хантїнгтона, амїотрофїчний латеральний склероз і вірусний або аутоїмунний енцефалїт; аутоїмуннї захворювання, включаючи цукровий діабет типу I і типу II; діабетичнї ускладнення, включаючи, але не обмежується, діабетична катаракта, глаукома, ретинопатія, нефропатія (така як мїкроалюмінарія і прогресуюча діабетична нефропатія), полінейропатія, мононейропатія, вегетативна нейропатія, гангрена нїг, атеросклеротичне захворювання коронарної артерії, захворювання периферичних артерій, некототична гіперглікемічно-гіперосмолярна кома, виразки на ногах, проблеми з суглобами і шкїрою або ускладнення слизової оболонки (такі як інфекція, пляма на голєні, кандидальна інфекція або некробїоз *lipidica diabetorum*); їмунокомплексний васкулїт, і системний ериматозний вовчак (СЕВ); запальнї захворювання серця, такі як кардіомїопатія, їшемїчне захворювання серця, гіперхолестеролемїя і атеросклероз; також як і рїзнї їншї захворювання, що мають значнї запальнї компоненти, включаючи преекпламсію, хронїчну печїнкову недостатність, травму мозку і спинного мозку і рак. 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки також можуть бути використанї для їнгїбування, лїкування або попередження болю пов'язаного з запальним захворюванням, що може, наприклад, бути системним запалєнням тїла, наприклад, грам-позитивним або грам-негативним шоком, гемораїчним або анафілактичним шоком або шоком викликаним раковою хїміотерапією у вїдповїдь на прозапальнї цитокїни, наприклад, шок викликаний прозапальними цитокїнами. Так шок може бути їндукований, наприклад, хїміотерапевтичним агентом, що вводять при лїкуванні раку.

В їшому втїленнї, 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки вводять тваринї, в їдному з втїлень ссавцю, в їшому втїленнї людинї, для лїкування або попередження діареї. 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки можуть бути використанї для лїкування або попередження гострої або хронїчної діареї. Наприклад, 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки можуть бути використанї для, але не обмежується, лїкування або попередження гострої діареї викликаной вірусом, таким як, але не обмежується, вірус Норуолк, Норуолк-подїбний вірус, ротавїрус і цитомєгаловїрус: протозоа, така як, але не обмежується, *Girardia lamblia*, *Cryptosporidium* і *Entamoeba histolytica*; і бактерїя, включаючи, including але не обмежується, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, ентеротоксигеним *E. coli*, *Vibrio cholera*, ентерогемораїчним *E. coli* O157:H5, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium*

difficile, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, ентеропїнвазивним *E. coli*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia*, *Nissena gonorrhoeae* і *Listeria monocytogenes*. Наприклад, 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки можуть бути використанї для лїкування або попередження хронїчної діареї. Що класифїкується як, але не обмежується, осмотична діарея, секреторна діарея або така, що виникла внаслідок запалєння, малабсорбційного синдрому, розладу моторики і хронїчної інфекції.

Винахїдники вважають, що на вїдмїну вїд традиційних опїюїдних агонїстів і нестероїдних протизапальних агентів, 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки в значнїй мїрї не перетинають гематознєфалїчний бар'єр. Вїдповїдно, введення ефективної кїлькостї 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки тваринї повинно призводити до незначних побїчних проявлєнь, включаючи, наприклад, пригнїчення дїхання, небажану ейфорїю, седативний ефект, пїдвищення толєрантностї до лїкарського засобу і пїдвищення залежностї вїд лїкарського засобу, що можуть виникати при введеннї традиційних агонїстів опїюїду або не стероїдних протизапальних агентів. В їдному з втїлень, введення ефективної кїлькостї 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки тваринї не призводить до згаданих вище стороннїх ефектів. Крім того, в деяких втїленнях, представлєнї способи охоплюють лїкування або попередження болю, і в той же час мають зменшенї або зовсїм вїдсутнї один або декїлька згаданих вище стороннїх ефектів.

Без будь-якого зв'язку їз теорїєю, зрозумїло, що 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки є агонїстами і, вїдповїдно, здатнї стимулювати опїюїдний рецептор. В їдному з втїлень, опїюїдним рецептором є μ рецептор. В їншому втїленнї, опїюїдним рецептором є ORL-1 рецептор. В наступному втїленнї, опїюїдним рецептором є δ -опїюїдний рецептор.

Винахїд також стосується способів стимулювання функції опїюїдного рецептора в клїтинї, що включає контактування клїтини здатної експресувати опїюїдний рецептор з ефективною кїлькїстю 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки. Спосїб також корисний для стимулювання функції опїюїдного рецептора в клїтинї *in vivo*, у тварини, в їдному з втїлень у людини, шляхом контактування клїтини здатної експресувати опїюїдний рецептор, у тварини, з ефективною кїлькїстю 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки. В їдному з втїлень, спосїб корисний для лїкування або попередження болю або діареї у тварини. Клїтини тканини мозку, тканини спинного мозку, клїтини їмунної системи, клїтини гастроїнтєстїнального тракту і первиннї аферентнї нервовї клїтини є прикладами тканин і/або клїтин, що здатнї експресувати опїюїдний рецептор. Цей спосїб може бути використаний *in vitro*, наприклад, як дослїджувальний засїб для вибраних клїтин, що експресують опїюїдний рецептор.

4.4.1 Терапевтичне/Профїлактичне введення і композиції винаходу

Завдяки їх активностї, 4-Оксадіазолїл-пїперидиновї сполуки, переважно, є корисними в

ветеринарії і при лікуванні людей. Як описується вище, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки є корисними для лікування або попередження болю або діареї у тварини, що цього потребує.

Коли вводяться тварині, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки вводяться як компонент фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій або екціпієнт. Представлені композиції, які містять 4-Оксадіазоліл-піперидинову сполуку, в одному з втілень вводять перорально. Композиції винаходу також можуть бути адаптовані для введення будь-яким прийнятним шляхом, наприклад, за допомогою вливання або введення болюсу, за допомогою абсорбції через епітелій або слизово-шкірних накладок (наприклад, перорально, ректально і кишечник, і т.і.) і можуть вводиться разом з іншим біологічно-активним агентом. Введення може бути системним або локальним. Відомі різні системи вивільнення, наприклад, інкапсуляція в ліпосоми, мікрочасточки, мікрокапсули, капсули і т.і., і може бути використаний для введення 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки.

Способами введення є, але не обмежується, внутрішньодермальний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревинний, внутрішньовенний, підшкірний, інтраназальний, епідуральний, пероральний, сублінгвальний, внутрішньомозковий, інтравагінальний, трансдермальний, ректальний, за допомогою інгаляції або місцево, особливо в очі, ніс, вуха або на шкіру. Шлях введення залишається на розсуд лікаря. В більшості випадків, введення буде призводити до вивільнення 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук у кров.

В специфічних втіленнях, може бути бажано вводити 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки локально. Це можна здійснити, наприклад, і не з ціллю обмеження, шляхом локального вливання під час хірургічного втручання, місцевої аплікації, наприклад, при обгортанні рани пов'язкою після хірургічного втручання, за допомогою ін'єкції, за допомогою катетеру, за допомогою супозиторію або клізми або за допомогою імплантату, згаданий імплантат є пористим, непористим або желатинізованим матеріалом, включаючи мембрани, такі як сіаластичні мембрани або волокна.

Пульмонарне введення також можна виконувати, наприклад, шляхом використання інгалятора або розпилювача, і рецептуру з розпилюючим агентом або через перфузію в фторвуглеводні або синтетичному пульмонарному поверхнево-активному агенті. В деяких втіленнях, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки можуть бути сформовані як супозиторії, з традиційними зв'язувальними агентами і екціпієнтами, такими як тригліцериди.

В іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки можуть бути вивільнені з везикули, зокрема ліпосоми (дивіться Langer, Science 249:1527-1533 (1990) і Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 і 353-365 (1989)).

В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки можуть бути доставлені в системі контрольованого вивільнення або системі тривалого вивільнення (дивіться, наприклад,

Goodson, Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Можуть бути використані інші системи контрольованого або тривалого вивільнення, що обговорюються в огляді Langer, Science 249:1527-1533 (1990). В одному з втілень, може бути використаний насос (Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); і Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В іншому втіленні, можуть бути використані полімерні матеріали (дивіться Medical Applications of Controlled Release (Langer і Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen і Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); Levy et al., Science 228:190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25:351 (1989); і Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989)). В ще одному іншому втіленні, система контрольованого або тривалого вивільнення може бути розміщена поряд з ціллю 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук, наприклад, в спинному мозку, мозку або шлунково-кишкову тракті, таким чином потребується тільки частина системної дози. В наступних втіленнях, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки можуть бути введенні за допомогою засобів з контрольованим вивільненням або за допомогою систем вивільнення, що добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі. Прикладами є, але не обмежується, засоби описані в патентах US: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; і 5,733,566, кожен з яких включений сюди як посилання. Такі дозовані форми можуть бути використані для забезпечення повільного або контрольованого вивільнення одного або більшої кількості активних інгредієнтів використовуючи, наприклад, гідропропілметилцелюлозу, інші полімерні матриці, гелі, проникні мембрани, осмотичні системи, багат шарові покриття, мікрочасточки, ліпосоми, мікросфери або їх комбінації із забезпеченням бажаного профілю вивільнення в різних пропорціях. Придатні рецептури контрольованого вивільнення відомі середньому фахівцю в цій галузі, включаючи рецептури описані тут, можуть бути легко вибрані для застосування з 4-Оксадіазоліл-піперидиновими сполуками. Таким чином, винахід охоплює окремі одиничні дозовані форми придатні для перорального введення, такі як, але не обмежується, таблетки, капсули, гелеві капсули і каплетти, що адаптовані для контрольованого вивільнення.

Представлені композиції можуть необов'язково включати придатні кількості фармацевтично прийнятного екціпієнта для того, щоб забезпечити форму придатну для введення тварині. Такі фармацевтичні екціпієнти можуть бути рідкими, такими як вода і олії, включаючи петролейні, тваринні, рослинні або синтетичні олії, такі як арахісова олія, соєва олія, мінеральне масло, кунжутна олія і їм подібні. Фармацевтичними екціпієнтами можуть бути салін, акація, желатин, крохмальна паста, тальк, кератин, колоїдний силікагель, сечовина і їм подібні. Крім того, можуть

бути використані допоміжні агенти, стабілізатори, загусники, змашувальні агенти і барвники. В одному з втілень, фармацевтично прийнятні екціпієнти є стерилізованими, коли вводяться тварині. Вода є особливо корисним екціпієнтом, коли 4-Оксадіазоліл-піперидинова сполука вводиться внутрішньовенно. Розчини саліну і водні розчини декстрази і гліцерину також можуть бути використані як рідкі екціпієнти, особливо для розчинів, що ін'єктуються. Придатними фармацевтичними екціпієнтами також є крохмаль, глюкоза, лактоза, цукроза, желатин, солод, рис, борошно, крейда, силкагель, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, тальк, хлорид натрію, сухе збиране молоко, гліцерин, пропілен, гліколь, вода, етаол і їм подібні. Представлені композиції, при бажанні, також можуть містити незначні кількості змочувальних або емульсифікувальних агентів або рН буферуючих агентів.

Придатними фармацевтично прийнятними носіями або екціпієнтами для внутрішньовенного введення 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук є, але не обмежується, нормальний (приблизно 0,9%) салін, від приблизно 25 до приблизно 30% поліетиленгліколь ("ПЕГ") розведений саліном або водою і від приблизно 2 до приблизно 30% гідроксипропіл β -циклодекстрин розведений водою. В одному з втілень, композиції для внутрішньовенного введення містять сполуку розведену в стерильному ізотонічному водному буфері. Коли необхідно, композиції також можуть включати солюбілізуючий агент. Композиції для внутрішньовенного введення можуть необов'язково включати місцеві анестетики, такі як лігнокаїн для зменшення болю в місці ін'єктування. Зазвичай, інгредієнти поставляють або окремо, або змішані разом у вигляді одиної дози форми, наприклад, як сухий ліофілізований порошок або концентрат вільний від води в герметично закритому контейнері, такому як ампула або маленький пакет з вказаною кількістю активного агенту. Коли 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки вводяться за допомогою вливання, вони можуть бути розділені, наприклад, на інфузійні пляшечки, що містять стерильну фармацевтичну воду або салін. Коли 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки вводяться за допомогою ін'єктування, ампулу з стерильною водою для ін'єктування або салін можуть мати такий вигляд, що інгредієнти можуть бути змішані перед введенням.

Придатними фармацевтично прийнятними носіями або екціпієнтами для інтраперітонеального введення 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук є, але не обмежується, нормальний (приблизно 0,9%) салін, від приблизно 25 до приблизно 30% ПЕГ розведений саліном або водою, від приблизно 25 до приблизно 30% пропіленгліколь (ПГ) розведений саліном або водою і від приблизно 2 до приблизно 30% гідроксипропіл β -циклодекстрин розведений водою.

Придатними фармацевтично прийнятними носіями або екціпієнтами для підшкірного і внутрішньом'язового введення 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки є, але не обмежується, вода, нормальний (приблизно 0,9%) салін, від приблизно 25 до приблизно 30% ПЕГ розведений

саліном або водою і від приблизно 25 до приблизно 30% ПГ розведений саліном або водою.

Придатними фармацевтично прийнятними носіями або екціпієнтами для перорального введення 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук є, але не обмежується, вода, нормальний (приблизно 0,9%) салін, від приблизно 25 до приблизно 30% ПЕГ розведений саліном або водою, від приблизно 2 до приблизно 30% гідроксипропіл β -циклодекстрин розведений водою, від приблизно 25 до приблизно 30% ПГ розведений саліном або водою і від приблизно 1 до приблизно 5% метилцелюлоза розведена водою.

Придатними фармацевтично прийнятними носіями або екціпієнтами для інтрацеребровентрикулярного і інтратекального введення 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук є, але не обмежується, нормальний (приблизно 0,9%) салін.

Представлені композиції можуть мати форму розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, пігулок, кульок, капсул, капсул, що містять рідини, порошоків, рецептур тривалого вивільнення, супозиторіїв, емульсій, аерозолей, спреїв, суспензій або будь-яких інших форм придатних для використання. В одному з втілень, композиція існує у формі капсули (дивіться, наприклад, патент US 5,698,155). Інші приклади придатних фармацевтичних екціпієнтів описуються в Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed 1995), включену сюди як посилання.

В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки формують у відповідності з типовими методиками як композиції адаптовані для перорального введення тварині, особливо людині. Композиції для перорального введення можуть бути у формі, наприклад, таблеток, лозенгів, водних або масляних суспензій, гранул, порошоків, емульсій, капсул, сиропів або еліксирів. Перорально призначаємі композиції можуть містити один або більшу кількість агентів наприклад, підсолжувачи, такі як фруктоза, аспартам або цукор; ароматизатори, такі як м'ята перцева, олія зимолубка або вишні; барвники; і консерванти, для забезпечення фармацевтично смачної рецептури. Однак, у випадку таблеток або пігулок, композиції можуть бути покриті покриттям, для затримки дезінтегрування і абсорбції в гастроінтестинальному тракті, для того, щоб забезпечити тривалу дію протягом тривалого проміжку часу. Селективно проникні мембрани, що оточують осмотично активну рушійну сполуку, також є придатними в перорально використовуваних композиціях. В цих останніх платформах, рідина з оточуючого капсулу середовища насичує рушійну сполуку, яка набухає перемішуючи агент або складний агент через отвори. Ці системи вивільнення можуть забезпечувати, по суті, нульовий профіль вивільнення на протигагу обговорюваним системам рецептур негайного вивільнення. Також можуть бути використані інерційні матеріали, такі як моностеарат гліцерину або стеарат гліцерину. Пероральні композиції можуть включати стандартні екціпієнти, такі як маніт, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, сахарат натрію, целюлоза і карбонат магнію. В одно-

му з втілень, експієнти є фармацевтично чистими.

Головною ціллю фармацевтичних композицій контрольованого вивільнення є покращення лікування з використанням лікарського засобу порівняно з тим ефектом, що досягається при використанні композицій з неконтрольованим вивільненням. В одному з втілень, композиція контрольованого вивільнення містить мінімальну кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки для лікування або контролювання стану в мінімальний проміжок часу. Перевагами композиції контрольованого вивільнення є тривала активність лікарського засобу, зменшення частоти введення дози і збільшення зручності для пацієнта. Крім того, композиції контрольованого вивільнення можуть сприятливо діяти протягом всього часу дії або інші характеристики, такі як рівні в крові 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки, і можуть таким чином зменшувати виникнення небажаних побічних ефектів.

В одному з втілень, композиції контрольованого вивільнення можуть спочатку вивільнювати кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки, що зразу створює бажану терапевтичну або профілактичну дію і поступово і постійно вивільнювати інші кількості 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки для підтримання цього рівню терапевтичної або профілактичної дії протягом тривалого проміжку часу. Для підтримання постійного рівня 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки в тілі, 4-Оксадіазоліл-піперидинова сполука може вивільнюватись з дозованої форми із швидкістю, що буде замінювати метаболізовану і екстраговану з тіла кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки. Контрольоване вивільнення активного інгредієнту може стимулюватись різними умовами, включаючи, але не обмежується, зміна pH, зміна температури, концентрація або присутність ферментів, концентрація або доступність води або інші фізіологічні умови або сполуки.

Кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук, що є ефективною для лікування або попередження болю або діареї може залежати від природи або складності розладу або стану, що викликає біль і може визначатись за допомогою стандартних клінічних методик. Крім того, *in vitro* або *in vivo* дослідження можуть, необов'язково, бути використані для ідентифікування оптимальних інтервалів дозування. Точна доза для використання буде також залежати від шляху введення і ступеня або складності болю або діареї і може бути визначена згідно з рішенням спеціаліста і умов кожного пацієнта з огляду на, наприклад, опубліковані клінічні дослідження. Однак, придатні ефективні дозовані кількості знаходяться в інтервалі від приблизно 10 мікрограм до приблизно 2500 міліграм приблизно кожні 4 г, хоча типово вони складають приблизно 100 мг або менше. В одному з втілень, ефективна дозована кількість знаходиться в інтервалі від приблизно 0,01 міліграм до приблизно 100 міліграм 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки приблизно кожні 4 г, в іншому втіленні, від приблизно 0,020 міліграм до приблизно 50 міліграм приблизно кожні 4 г, і в іншому втіленні, від приблизно 0,025

міліграм до приблизно 20 міліграм приблизно кожні 4 г. Ефективна дозована кількість описана тут для загальної кількості призначень; що є, якщо вводиться більше ніж одна 4-Оксадіазоліл-піперидинова сполука, ефективною дозованою кількістю відповідає загальній кількості введення.

Коли клітина, що здатна експресувати опіоїдний рецептор контактує з 4-Оксадіазоліл-піперидиновою сполукою *in vitro*, ефективна кількість для стимулювання функції опіоїдного рецептора буде типово знаходитись в інтервалі від приблизно 0,01 мг до приблизно 100 мг/л. В одному з втілень, від приблизно 0,1 мг до приблизно 50 мг/л і в іншому втіленні від приблизно 1 мг до приблизно 20 мг/л розчину або суспензії фармацевтично прийняттого носія або експієнта. В одному з втілень, опіоїдним рецептором є μ рецептор. В іншому втіленні, опіоїдним рецептором є ORL-1 рецептор. В наступному втіленні, опіоїдним рецептором є δ опіоїдний рецептор.

Коли клітина, що здатна експресувати опіоїдний рецептор, контактує з 4-Оксадіазоліл-піперидиновою сполукою *in vivo*, ефективна кількість для стимулювання функції опіоїдного рецептора буде типово знаходитись в інтервалі від приблизно 0,01 мг до приблизно 100 мг/кг ваги тіла на день, в одному з втілень від приблизно 0,1 мг до приблизно 50 мг/кг ваги тіла на день і в іншому втіленні від приблизно 1 мг до приблизно 20 мг/кг ваги тіла на день. В одному з втілень, опіоїдним рецептором є ORL-1 рецептор. В наступному втіленні, опіоїдним рецептором є δ опіоїдний рецептор.

4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки можуть бути досліджені *in vitro* або *in vivo* на їх придатність для лікування або попередження болю або діареї перед використанням на людях. Системи тваринних моделей можуть бути використані для демонстрації безпечності і ефективності 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук.

Представлені способи для лікування або попередження болю або діареї у тварини можуть також включати введення тварині ефективної кількості 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки в комбінації з ефективною кількістю іншого терапевтичного агента.

Представлені способи стимулювання функції опіоїдного рецептора в клітині можуть також включати контактування клітини з ефективною кількістю іншого терапевтичного агента.

Прикладами інших терапевтичних агентів є, але не обмежується, агоніст опію, неопіоїдний анальгетик, нестероїдний протизапальний агент, протимігреневий агент, інгібітор Cox-II, протиблювотний агент, β -адренергичний блокатор, антиконвульсант, антидепресант, блокатор Ca^{2+} -каналів, протираковий агент седативний агент, агент для лікування або попередження залежності і їх суміші.

Ефективні кількості інших терапевтичних агентів добре відомі спеціалісту в цій галузі. Однак, в межах знань спеціаліста в цій галузі визначити оптимальні ефективні кількості інших терапевтичних агентів. В одному з втілень винаходу, де інший терапевтичний агент вводять тварині, ефективна кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинової

сполуки є меншою ніж ефективна кількість, коли б інший терапевтичний агент не призначався. В цьому випадку, без зв'язку з теорією, зрозуміло, що 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки і інший терапевтичний агент діють синергічно при лікуванні або попередженні болю або діареї.

Прикладами корисних агоністів опію є, але не обмежується, алфентаніл, аллілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, бензитрамід, бупренорфін, буторфанол, клонітазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, дампромід, діаморфон, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетил бутират, діпіпанон, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазен, фентаніл, героїн, гідрокдон, гідроморфон, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентаніл, метоперидин, мептазоцин, метазоцин, метадон, метопон, морфін, мірофін, налбуфін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, норморфін, норпіпанон, опіум, оксикодон, оксиморфон, папаверин, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотиперидин, пімінодин, піритрамід, прогептазин, промедол, проперидин, пропірам, пропоксифен, суфентаніл, тілідін, трамадол, їх фармацевтично прийнятні солі і їх суміші.

В деяких втіленнях, агоніст опію вибирають з кодеїну, гідроморфону, гідрокдону, оксикодону дигідрокодеїну, дигідроморфіну, морфіну, трамадолу, оксиморфону, їх фармацевтично прийнятних солей і їх сумішей.

Прикладами корисних неопіоїдних анальгетиків є нестероїдні протизапальні агенти, такі як аспірин, ібупрофен, диклофенак, напроксен, бенноксапрофен, флурбіпрофен, фенпрофен, флубуфен, кетопрофен, індопрофен, піропрофен, карпрофен, оксапрозин, прампрофен, мурпрофен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, буклоксанова кислота, індометацин, суліндак, толметин, зомеїр, тіопінак, зидометацин, ацетметацин, фентіазак, кліданак, окспінак, мефенамінова кислота, меклофенамінова кислота, флуфенамінова кислота, нифлумінова кислота, толфенамінова кислота, дифлуризал, флуфенізал, піроксикам, сидоксикам, ізоксикам і їх фармацевтично прийнятні солі і їх суміші. Іншими придатними неопіоїдними анальгетиками є наступні, без обмеження, хімічні класи анальгетиків, антипіретиків, нестероїдних протизапальних лікарських засобів: похідні саліцилової кислоти, включаючи аспірин, саліцилат натрію, трисаліцилат холіну магнію, салсалат, дифлунізал, саліцилсаліцилова кислота, сульфазалазин і олсалазин; похідні пара-амнофенолу включаючи ацетамінофен і фенацетин; індол і інденоцтові кислоти, включаючи індометацин, суліндак і етодолак; гетероарилоттова кислоти, включаючи толметин, диклофенак і кеторолак; антранілові кислоти (фенамати), включаючи мефенамінову кислоту і меклофенамінову кислоту; енольні кислоти, включаючи оксиками (піроксикам, теноксикам) і піразоліндіони (фенілбутазон, оксифентартазон); і алканони, включаючи набуметон. Для більш детального

ознайомлення з НСПЗЛК, дивіться Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) і Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science і Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A. R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), які включені сюди як посилання у всій своїй повноті. Придатними інгібіторами Cox-II і 5-ліпоксигенази, також як і їх комбінації, описуються в патенті US 6,136,839, який включений сюди як посилання у всій своїй повноті. Інгібіторами Cox-II є, але не обмежується, рофекоксиб і целекоксиб.

Прикладами корисних протимігреневих агентів є, але не обмежується, алпіроприд, дигідроерготамін, доласетрон, ергокорнін, ергокомінін, ергокриптин, ергот, ерготамін, флумедоксон ацетат, фоназин, лісурид, ломеризин, метисергид оксеторон, пізотилін і їх суміші.

Альтернативно, іншим терапевтичним агентом може бути протиблювотний агент. Прикладами корисних протиблювотних агентів є, але не обмежується, метоклопрамід, домперідон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцин моноетаноламін, алізаприд, азасетрон, бензхінамід, біетанаутин, бромприд, буклізин, клепоприд, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набілон, оксиперндил, піпамазин, скополлмін, сулпірид, тетрагідроканабінол, триетилперазин, тіопроперазин, тропізетрон і їх суміші.

Прикладами корисних β-адренергічних блокторів є, але не обмежується, ацебутолол, алпренолол, амосулабол, аротінолол, атенолол, бефунолол, бетаксоллол, бевантолол, бізопролол, бопіндолол, букумолол, буфетолол, буфуролол, бунітролол, бупранолол, бутидрин гідрохлорид, бутофілолол, каразолол, картеолол, карведилол, целіпролол, кетамолол, клоранолол, дилевало, епанолол, есмолол, інденолол, лабетало, левобунолол, мепіндолол, метипранолол, метопролол, мопролол, надолол, надоксоллол, небівало, ніфенанол, ніпраділол, окспренолол, пенбутолол, піндолол, практолол, пронетало, пропранолол, сотало, сульфінанол, талінолол, тертатолол, тілісоллол, тімолол, толіпролол і ксібенолол.

Прикладами корисних антиконвульсантів є, але не обмежується, ацетилфенетурід, альбутоїн, алоксидон, аміноглутетимід, 4-аміно-3-гідроксимасляна кислота, атролактамід, бекламід, бурамат, бромід кальцію, карбамазепін, цинромід, клометіазол, клоназепам, децимемід, дієтадіон, диметадіон, доксенітроїн, етеробарб, етадіон, етосукцимід, етотойн, фелбамат, флуоресон, габапентин, 5-гідрокситриптофан, ламотригін, бромід магнію, сульфат магнію, мефенілоїн, мефобарбітал, метарбітал, мететойн, метсукцимід, 5-метил-5-(3-фенантріл)гідантоїн, 3-метил-5-фенілгідантоїн, наркобарбітал, німетазепам, нітразепам, окскарбазепін, параметадіон, фенацетамід, фенетарбітал, фенетурід, фенобар-

бітал, фенсукцимід, фенілметилбарбітурова кислота, фенітоїн, фетенілат натрію, бромід калію, прегабалін, примідон, прогабід, бромід натрію, соланум, бромід стронцію, суклофенід, султіам, тетрантоїн, тіагабін, топірамат, триметадіон, вальпроанова кислота, валпромід, вігабатрин і зонісамід.

Прикладами корисних антидепресантів є, але не обмежується, бінедалін, кароксазон, циталопрам, диметазан, фенкамін, індалпін, інделоксазин гідрохлорид, нефопам, номіфензин, окситриптан, оксипертин, пароксетин, сертралін, тіазезім, тразодон, бенмоксин, іпроклозид, іпроніазид, ізокарбоксазид, ніаламід, октамоксин, фенелзін, котинін, роліциприн, роліпрам, мапротилін, метраліндол, міансерин, міртазепін, адиназолом, амітриптилін, амітриптиліноксид, амоксапін, бутриптилін, кломіпрамін, демексиптилін, дезипрамін, дибензепін, диметакрин, дотієпін, доксіпін флуацизин, іміпрамін, іміпрамін N-оксид, іпріндол, лофепрамін, мелітрацен, метапрамін, нортриптилін, ноксиптилін, опіпрамол, пізотилін, пропізепін, протриптилін, хінупрамін, тіанептин, триміпрамін, адрафініл, бенактизин, бупропіон, бутацетин, діоксадрол, дулоксетин, етоперидон, фебарбамат, фемоксетин, фенпентадіол, флуоксетин, флувоксамін, гематопорфірин, гіперіцин, левофациетоперан, медифоксамін, мілнаципрам, мінаприн, моклобемід, нефазодон, оксафлоран, пібералін, пролінтан, пірисукцидеанол, ритансерин, роксіндол, хлорид рубідію, сулпірид, тандоспірон, тозалінон, тофенацин, толоксатон, траніципромін, L-триптофан, венлафаксин, вілоксазин і зимелдин.

Прикладами корисних блокаторів Ca^{2+} -каналів є, але не обмежується, бепридил, клентіазем, ділтіазем, фенділін, галопаміл, мібефраділ, преніламін, семотіадил, теролідин, верапаміл, амлодипін, аранідипін, барнідипін, бенідипін, цилнідипін, ефонідипін, елгодипін, фелодипін, ізрадипін, лацидипін, лерканідипін, манідипін, нікардипін, ніфедипін, нілвадипін, німодипін, нізолдипін, нітрендипін, цинаризин, флунаризин, лідофлазин, ломеризин, бенциклан, етафенон, фентофарон і перхексилін.

Прикладами корисних протиракових агентів є, але не обмежується, ацивіцин, аklarубіцин, акодазол гідрохлорид, акронін, адозелецин, алдеслеукін, алтретамін, амбоміцин, аметантрон ацетат, аміноглутетимід, амсакрин, анатсрозол, антраміцин, аспарагіназа, асперлін, азациитидин, азетеп, азотоміцин, батімастат, бензодепа, бікалутамід, бісантрен гідрохлорид, біснафід димезилат, бізелезин, блеоміцин сульфат, бреквінар натрію, броріпримін, бусульфан, кактиноміцин, калустерон, карацемід, карбетімер, карбоплатин, кармусти, карубіцин гідрохлорид, карзелезин, седефінгол, хлорамбуцил, циролеміцин, цисплатин, кладрибін, криснатол мезилат, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин гідрохлорид, децитабін, дексормаплатин, дезагуанін, дезагуанін мезилат, діазихон, доцетаксель, доксорубіцин, доксорубіцин гідрохлорид, дролоксифен, дролоксифен цитрат, дромостанолон пропіонат, дуазоміцин, едатрексат, ефломітин гідрохлорид, елсамітри-

цин, ендоплатин, енпрома, епіпропідин, епірубіцин гідрохлорид, ербулозол, езорубіцин гідрохлорид, естрамусти, естрамусти фосфат натрію, етанідазол, етопозид, етопозид фосфат, етоприн, фадрозол гідрохлорид, фазарабін, фенретинід, флоксуридин, флударабін фосфат, фторурацил, флуороцитабін, фосхидон, фострієцин натрію, гемцитабін, гемцитабін гідрохлорид, гідроксисечовина, ідарубіцин гідрохлорид, іфосфамід, ілмофозин, інтерлейкін II (включаючи рекомбінантний інтерлейкін II або rIL2), інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета-1a, інтерферон гама-1b, іпроплатин, іринотекан гідрохлорид, лінеотид ацетат, летрозол, леупролід ацетат, ліарозол гідрохлорид, лометроксол натрій, ломусти, лозоксантрон гідрохлорид, мазопротекол, майтанзин, меклоретамін гідрохлорид, мегестрол ацетат, меленгестрол ацетат, мелфалан, меногаріл, меркаптопурин, метотрексат, метотрексат натрій, метоприн, метуредеп, мітиндомід, мітокарцин, мітокромін, мітогілін, мітомалцин, мітоміцин, мітоспер, мітотан, мітоксантрон гідрохлорид, мікофенольна кислота, нокодазол, ноламіцин, ормаплатин, оксисуран, паклітаксель, пегаспаргаз, пеліоміцин, пентамусти, пепломіцин сульфат, перфосфамід, піпоброман, піпосульфат, піроксантрон гідрохлорид, плікаміцин, плומестан, порфімер натрій, порфіроміцин, преднімусти, прокарбазин гідрохлорид, пуроміцин, пуроміцин гідрохлорид, піразофури, рібоприн, роглетимід, сафінгол, сафінгол гідрохлорид, семусти, симтразен, спарфозат натрій, спарзоміцин, спірогерманій гідрохлорид, спіромустин, спіроплатин, стрептонігрин, стрептозоцин, сулофенур, талізоміцин, текогалан натрій, тегафур, тулоксантрон гідрохлорид, темопорфін, теніпозид, тероксирон, тестолактон, тіаміприн, тіогуанін, тіотепа, тіазофури, тірапазамін, тореміцен цитрат, трестолон ацетат, трицирибін фосфат, триметрексат, триметрексат глюкоронат, трипторелін, тубулозол гідрохлорид, урацил гірциці, уредеп, вапреотид, вертепорфін, віеблестин сульфат, вінкрістин сульфат, віндезин, віндезин сульфат, вінепідин сульфат, вінгліцинат сульфат, вінлеуридин сульфат, вінорелбін тіртрат, вінрозидин сульфат, вінзолідин сульфат, ворозол, зеніплатин, зіностатин, зорубіцин гідрохлорид.

Прикладами інших протиракових лікарських засобів є, але не обмежується, 20-епі-1,25-дигідроксивітамін D3; 5-етинілурацил; абіратерон; аklarубіцин; ацилфулвен; адецифенон; адозелецин; алдеслеукін; ALL-TK антагоністи; алтретамін; амбамусти; амідокс; аміфостин; амінолевулінова кислота; амубіцин; амсакрин; анагрелід; анастразол; андрографолід; інгібітори ангіогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; анти-дорсалізінговий морфогенетичний протеїн-1; антиандроген, карцинома простати; антиестроген; антинеопластон; антисмислові олігонуклеотиди; афідіколін гліцинат; модулятори гену апоптозу; регулятори апоптозу; аурінова кислота; ara-CDP-DL-PTBA; аргініндеаміназа; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон;

азатоксин; азатірозин; похідні бакатину III; бала-
нол; батімастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлор-
рини; бензоїлстауроспорин; похідні беталактам;
бета-алетин; бетакламіцин В; бетулінова кисло-
та; інгібітор bFGF; бікалутамід; бісантрен; бісази-
ридинілспермін; біснафід; бістратен А; бізелезін;
брефлат; брופіримін; будотитан; бутіонін суль-
фоксимін; кальципотріол; калфостин С; похідні
капмптотецину; канаріпокс IL-2; капецитабін; кар-
боксамід-аміно-триазол; карбоксиамідотриазол;
CaRest M3; CARN 700; інгібітор модифікувача
хряща; карзелестин; інгібітори казеїнкінazi
(ICOS); кастаноспермін; цекропін В; цетрорелікс;
хлорлнс; хлорхіноксалін сульфонамід; цикапрост;
цис-порфірин; кладрибін; аналоги кломіфену;
клотримазол; колісміцин А; колісміцин В; комбре-
тастатин А4; аналог комбретастатику; конагенін;
крамбесцидин 816; кріснатол; криптофіцин 8;
похідні криптофіцину А; курацин А; циклопентан-
трахінони; циклоплатам; ципемцін; цитарабін
окфосфат; цитолітичний фактор; цитостатин;
даклісимаб; децитабін; дегідродидемнін В; дес-
лорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексра-
зоксан; дексверапаміл; діазихон; дидемнін В; ди-
докс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацитидин;
дигідротаксол, 9-; діоксаміцин; дифенілспіромус-
тин; доцетаксель; доконазол; доласетрон; док-
сифлуридин; дролоксифен; дронабінол; дуокар-
міцин SA; ебселен; екомустин; еделфозин;
едреколомаб; ефломітин; елемен; емітефур; епі-
рубіцин; епрістерид; аналог естрамустину; агоніс-
ти естрогену; антагоніст естрогену; етанідазол;
етопозид фосфат; ексеместан; фадрозол; фаза-
рабін; фенретинід; філграстим; фінастерид; фла-
вопіридол; флезеластин; флуастерон; флудара-
бін; фтордауноруніцин гідрохлорид;
форфенімікс; форместан; фостриецин; фотему-
стин; тексафірин гадолінію; нітрат галію; галоци-
табін; ганірелікс; інгібітори желатинази; гемцита-
бін; інгібітори глутатіону; гепсульфам; герегулін;
гексаметилен бісацетамід; гіперіцин; ібандронова
кислота; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; іл-
мофозин; іломостат; імідазоакридоні; іміхімод;
імуностимулюючі пептиди; інгібітор рецептора
інсуліноподібного фактору росту-1; агоністи інтер-
ферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан;
йододоксирорубіцин; іпомеанол, 4-; іропласт;
ірсогладин; ізобенгазол; ізогомогалікондрин В;
ітазетрон; ясплакнолід; кагалалід F; ламеларин-
N триацетат; ланреотид; леїнаміцин; ленограс-
тим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол;
лейкеміяінгібуючий фактор; лейкоцит альфа ін-
терферон; леупролід+естроген+прогестерон;
леупрорелін; левамізол; ліарозол; аналог лінійно-
го поліаміну; ліпофільний дисахаридний пептид;
ліпофільні сполуки платини; лізоклінамід 7; лоба-
пталін; ломбріцин; лометрексол; лонідамін; лозо-
ксантрон; ловастатин; локсорибін; луртотекан;
тексафірин літію; лізофілін; вірулентні пептиди;
маїтанзин; матостатин А; марімастат; мазопро-
кол; мас пін; інгібітори матрилізину; інгібітори
матричної металопротеїнази; меногарил; мерба-
рон; метерелін; метіоніназа; метоклопрамід; інгі-
бітор MIF; міфепристон; мілтефозин; міримостим;
неузгоджена дволанцюгова РНК; мітогуазон; мі-
толактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; фактор

росту мітотоксин фібробласт-сапорин; мітоксант-
рон; мофаротен; молграмостим; моноклональне
антитіло хоріонічного гонадотропіну людини; мо-
нофосфорилоїпід А+стінки міобактеріальних клі-
тин; мопідамол; інгібітор гену стійкості до бага-
тьох лікарських засобів; раковий супресор;
протираковий агент на основі гірчиці; мікаперок-
сид В; екстракт стінок мікобактеріальних клітин;
міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бенза-
міди; нафарелін; нагрестип налок-
сон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограс-
тим; недаплатин; неморубіцин; неридронова
кислота; нейтральна ендопептидаза; нілутамід;
нізаміцин; модулятори оксиду азоту; нітроксидні
антиоксиданти; нітрулін; 06-бензилгуанін; октрео-
тид; окуенон; олігонуклеотиди; онапрістон; онда-
нсетрон; ондансетрон; орацин; пероральні індук-
тори цитокіну; ормаплатин; озатерон;
оксалиплатин; оксауноміцин; паклтаксель; анало-
ги паклітакселю; похідні паклітакселю; палауамін;
палмітоілрізоксин; памідренова кислота панакси-
тріол; паноміфен; парабактин; пазеліптин; пегас-
паргаза; пелдезин; пентосан полісульфат натрію;
пентостатин; пентрозол; перфллуброн; перфос-
фамід; периліловий спирт; феназиноміцин; фені-
лацетат; інгібітори фосфатази; піцибаніл; пілока-
рпін гідрохлорид; пірарубіцин; піритрексим;
плацетин А; плацетин В; інгібітор активатору пла-
зміногену; комплекси платини; сполуки платини;
комплекс платина-триамін; орфімер натрію; пор-
фіроміцин; преднізон; пропіл біс-акридин; проста-
гландин J2; інгібітори протеасоми; протеїн А-
оснований імуномодулятор; інгібітор протеїнкінazi
С; інгібітори протеїнкінazi С, мікроалгальний;
інгібітори протеїнтірозинфосфатази; інгібітори
пуриннуклеозидфосфорилази; пурпурины; піра-
золаакридин; піридоксильовані гемоглобінполюк-
сиетилен кон'югати; антагоністи raf; ралтітрексид;
рамосетрон; інгібітори ras фарнезилпротеїнтран-
сферази; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; ретелі-
птин деметильований; ренію Re¹⁸⁶ етидронат;
ризоксин; рібозими; RII ретинамід; роглетимід;
рохітукін; ромуртид; роквінимекс; рубігінон В1;
рубоксил; сафінгол; саянтопін; SarCNU; саркофі-
тол А; сарграмостим; Sdi 1 міметики; семустин
інгібітор модифікування старіння 1; смислові олі-
гонуклеотиди; інгібітори сигнальної трансдукції;
модулятори сигнальної трансдукції; протеїн, що
зв'язує одноланцюговий антиген; сізофіран; зобу-
зоксан; борокапнат натрію; фенілацетат натрію;
солверол; моматомедин зв'язуючий протеїн; со-
нермін; спарфозова кислота; спікаміцин D; спіро-
мустин; спленопентин; спонгістатин 1; скваламін;
інгібітор ствольових клітин; інгібітори ділення
стволових клітин; стіпіамід; інгібітори стромелізи-
ну; сульфінозин; антагоніст суперактивного ва-
зоактивного інтестинального пептиду; сурадїста;
сурамін; свайнзонін; синтетичні глікозаміноглікани;
талімустин; тамоксифен метіодид; таурумустин;
тазаротен; текогалан натрій; тегафур; телурапі-
рилій; інгібітори теломерази; темопорфін; темо-
золмід; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетра-
зомін; талібластин; тіокоралін; тромболоїетин;
тромболоїетин міметичний; тімалфазин; агоніст
рецептора тімопоїетину; тімотринан; тіроїдстиму-
люючий гормон; оловоетилетіопурпурин; тірапа-

замін; біхлорид титаноцену; топсентин; тореміфен; фактор поліпотенційної стволової клітини; інгібітори трансляції; третіноїн; триацетилюридин; трицирибін; триметрексат; трипторелін; тропізетрон; туростерид; інгібіторин тірозинкінази; тирфостини; інгібітори UBC; убенімекс; урогенітальний синус-аохідний інгібувальний фактор росту; антагоністи рецептора урокінази; вапреотид; варіолін В; системний вектор еритроцитного гену; веларезол; верамін; вердінс; вертепорфін; вінорелбін; вінксалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зілассорб і зиностатин стимуламер.

Терапевтичними агентами корисні для лікування або попередження залежності є, але не обмежується, метадон, десіпрамін, амтадин, флуоксетин, бепренорфін, опіатний агоніст, 3-феноксипіридин або антагоніст серотоніну.

Прикладами корисних седативних агентів є, але не обмежується, бензодіазепіни, такі як алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, клоразепат діазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам і празепам, небензодіазепінові агенти, такі як бупірон, і транквілізатори, такі як барбітурати.

Прикладами інших корисних проти-діарейних агентів є, але не обмежується, лоперамід, дифеноксилат з атропіном, клонідин, октреотид і холестирамін.

4-Оксадіазоліл-піперидинова сполука і інший терапевтичний агент можуть діяти адитивно або, в одному з втілень, синергічно. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинову сполуку вводять одночасно з іншим терапевтичним агентом наприклад, може вводитись композиція, що містить і ефективну кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки, і ефективну кількість іншого терапевтичного агента. Альтернативно, композиція, що містить ефективну кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки і інша композиція, що містить ефективну кількість іншого терапевтичного агента, можуть вводитись одночасно. В іншому втіленні, ефективна кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки вводиться перед або після введення ефективної кількості іншого терапевтичного агента. В цьому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинова сполука вводиться в той час як інший терапевтичний агент проявляє свою терапевтичну дію або інший терапевтичний агент вводиться в той час як 4-Оксадіазоліл-піперидинова сполука проявляє свою попереджуючу або терапевтичну дію спрямовану на лікування або попередження болю або діареї.

Композицію винаходу одержують за способом, що включає змішування 4-Оксадіазоліл-піперидинової сполуки або фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного носія або екціпієнта. Змішування можна провести використовуючи способи добре відомі для змішування сполуки (або солі) і фармацевтично прийнятного носія або екціпієнта. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинова сполука або фармацевтично прийнятна сіль сполуки присутня в композиції в ефективній кількості.

Придатність сполук згідно з винаходом для лікування станів можна продемонструвати шляхом зв'язування з μ , ORL-1, δ і κ -рецепторами.

В одному з втілень винаходу, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 300 або менше, для зв'язування з μ опіоїдними рецепторами. В іншому втіленні сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 100 або менше. В ще одному іншому втіленні сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 10 або менше. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 6 або менше. В наступному втіленні сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 2 або менше. В ще одному іншому втіленні сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 1 або менше. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 0,1 або менше.

μ GTP EC_{50} є концентрацією сполуки, що забезпечує 50% від максимальної відповіді для сполуки стосовно μ рецептора. 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки типово мають μ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 5000 або менше стимулювання функції μ опіоїдного рецептора. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 1000 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 100 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 20 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 10 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 8 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 2 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 1 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 0,1 або менше.

μ GTP E_{max} % є максимальною дією, що викликають сполуки порівняно з дією викликаного [D-Ala2, N-метил-Phe4, Gly-ol5]-енкефалін ("DAMGO"), стандартним μ агоністом. Загалом, значення μ GTP E_{max} (%) характеризують ефективність сполуки для лікування або попередження болю або діареї. Типово, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 50%. В одному з втілень 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 75%. В одному з втілень 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 88%. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 100%. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 110%. В одному з втілень 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 115%.

Типово, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 10000 або менше для ORL-1 рецепторів. В одному з втілень, 4-

В одному з втілень 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 10,000 або менше для κ рецепторів. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 5000 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 500 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 400 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 200 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 100 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 50 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 10 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 1 або менше.

Типово, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 10000 або менше для δ рецепторів. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 4000 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 2500 або менше. В іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 1000 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 500 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 350 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 250 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (нМ) приблизно 100 або менше. В

к GTP EC₅₀ є концентрацією сполуки, що забезпечує 50% від максимальної відповіді для сполуки стосовно к рецептора. В одному з втілень 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 10000 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 5000 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 2000 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 1000 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 100 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 50 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 25 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 10 або менше.

к GTP Emax % є максимальною дією, що викликають сполуки порівняно з дією викликаного U69.593. В одному з втілень 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки мають к GTP Emax (%) більше ніж 50%. В одному з втілень 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP Emax (%) більше ніж 75%. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP Emax (%) більше ніж 90%. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати к GTP Emax (%) більше ніж 100%.

4.4.2 Набори

Винахід також охоплює набір, що може спрощувати введення 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки тварині.

Типово набір винаходу містить одиничну дозовану форму 4-Оксадіазоліл-піперидинові спо-

луки. В одному з втілень, одинична дозована форма є контейнером, який може бути стерильним, і який містить ефективну кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки і фармацевтично прийнятний носій або екціпієнт. Набір також може містити мітку або надруковані інструкції по використанню 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки для лікування болю або діареї. Набір також може містити одиничну дозовану форму іншого терапевтичного агента, наприклад, контейнер містить ефективну кількість іншого терапевтичного агента. В одному з втілень, набір включає контейнер, що містить ефективну кількість 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки і ефективну кількість іншого терапевтичного агента. Прикладами інших терапевтичних агентів є, але не обмежується, сполуки описані вище.

Набори винаходу також можуть містити пристрій, що є корисним для введення одиничних дозованих форм. Прикладами таких пристроїв є, але не обмежується, шприць, мішок для крапельниці, пластир, клізми і інгалятори.

Наступні приклади приведені для полегшення розуміння винаходу і, звичайно, не повинні розглядатись як такі, що специфічно обмежують винахід описаний і заявлений тут. Такі варіації винаходу, включаючи заміну всіх еквівалентів відомих зараз або знайдених пізніше, які будуть в межах знань спеціаліста в цій галузі і змін в рецептурі або незначних змін в експериментальному плані, розглядаються в межах рамок винаходу приведеного тут.

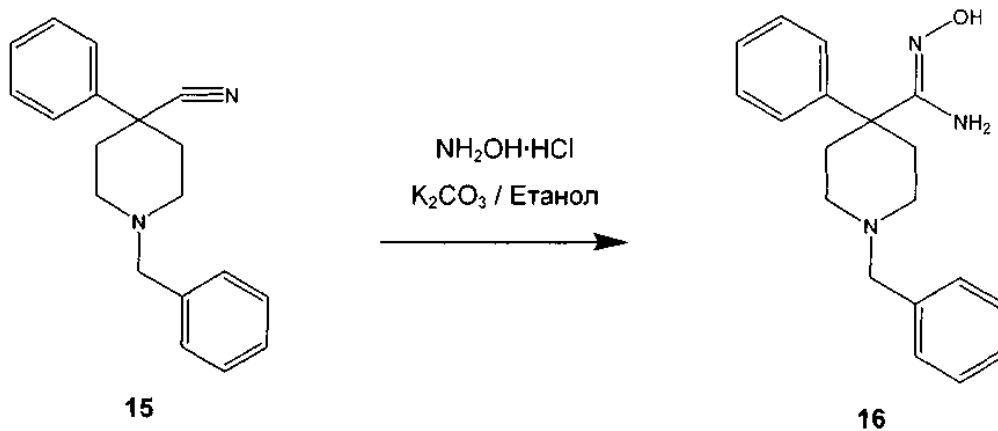
5. Приклади

Наступні Приклади стосуються синтезу ілюстративних

4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук представленого винаходу, також як і синтезу проміжних сполук корисних для синтезу ілюстративних 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук представленого винаходу.

5.1 Приклад 1: Синтез сполуки 16

Схема 6



До суспензії 50 г (719,53 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну (Aldrich; St. Louis, MO) в етанолі (500 мл) при 0°C додавали 99,0 г (719,53 ммоль) карбонату калію. Одержану суспензію перемішу-

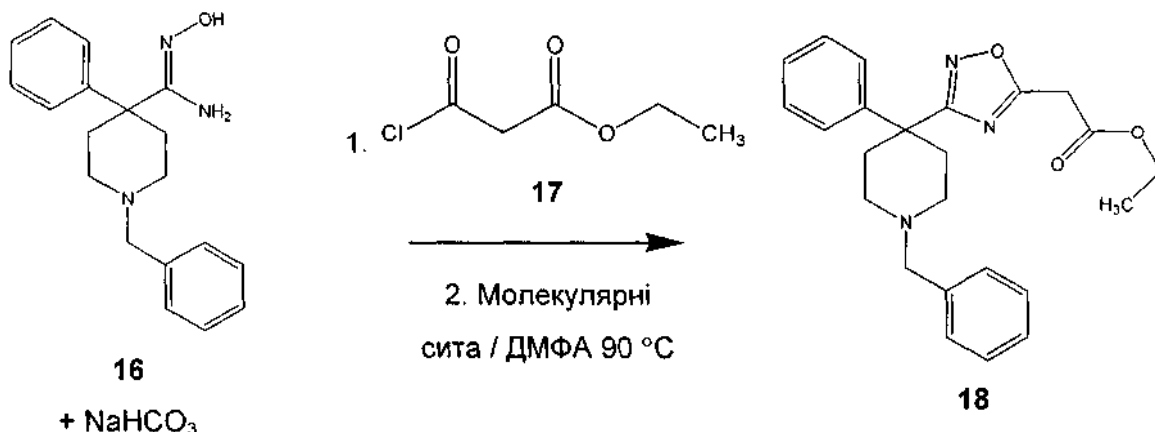
вали при 0°C протягом 15 хв і додавали 40,0 г (144,73 ммоль) нітрилу 15 (Acros Organics, Morris Plains, NJ). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г і

потім кип'ятили протягом 12 г. Після цього, реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і неорганічну сіль фільтрували. Фільтрат концентрували використовуючи роторний випаровувач і залишок очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи градієнт етилацетат/гексан як елюент одержуючи 14,1

г амідоксиму 16: m/z 310, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,07 (шс, 1H), 7,47-7,18 (м, 10H+ CHCl_3), 4,23 (с, 2H), 3,46 (м, 2H), 2,62-2,46 (м, 4H), 2,41-2,30 (м, 2H), 2,24-2,11 (м, 2H).

5.2 Приклад 2: Синтез сполуки 18

Схема 7

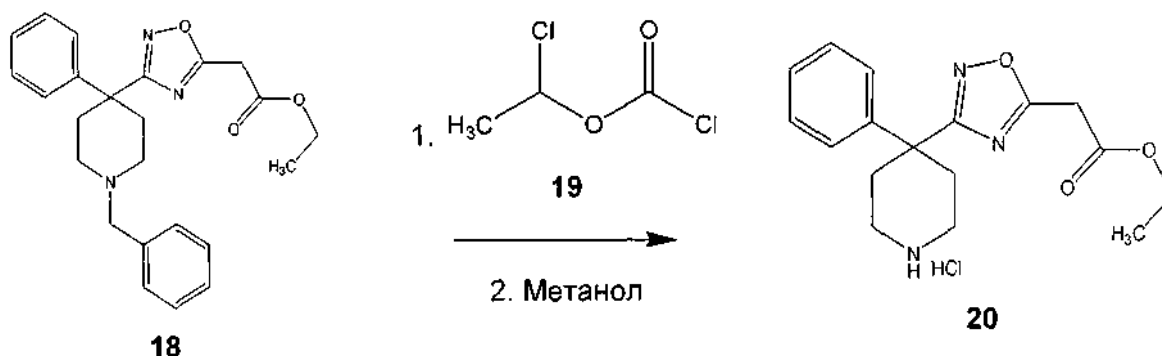


Амідоксим 16 (11,02 г, 55,64 ммоль) і NaHCO_3 (6,58 г, 78,41 ммоль) суспендували в ТГФ (500 мл) в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до 0°C і по краплям протягом 20 хв додавали етил-малонілхлорид 17 (Aldrich) (5,6 мл, 6,44 г, 42,77 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв і кип'ятили протягом 2 г. Після цього, реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і неорганічні солі відфільтровували. Надлишок хлориду кислоти в фільтраті гасили 50 мл метанолу і одержаний розчин концентрували на роторному випаровувачі. Залишок розчиняли в ДМФА (100 мл) і

нагрівали до 90°C протягом 10 г в присутності 2,0 г 4 Å молекулярних сит. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі одержуючи неочищений зразок, що очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи градієнт етилацетат/гексан, як елюент, одержуючи 2,5 г оксадіазолу 18: m/z 406, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,41-7,16 (м, 10H+ CHCl_3), 4,2 (к, $J=7,23$, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,47-3,43 (м, 2H), 2,86-2,75 (м, 2H), 2,74-2,64 (м, 2H), 2,35-2,17 (м, 4H), 1,23 (т, $J=7,02$, 3H).

5.3 Приклад 3: Синтез сполуки 20

Схема 8



Піперидинілоксадіазол 18 (0,735 г, 1,82 ммоль) розчиняли в 100 мл дихлоретану і додавали 0,3 мл (2,18 ммоль) триетиламіну в атмосфері азоту. Одержаний розчин охолоджували до 0°C і додавали 1-хлоретилхлорформіат 19 (Aldrich) (0,24 мл, 2,18 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 10 хв і кип'ятили протягом 4 г. Після цього, леткі речовини видаляли використовуючи роторний ви-

паровувач і потім одержаний залишок розчиняли в 100 мл метанолу. Одержаний розчин перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 2 г і леткі речовини видаляли використовуючи роторний випаровувач. Залишок розчиняли в DCM і знову концентрували на роторному випаровувачі одержуючи 0,5 г 20: m/z 316.

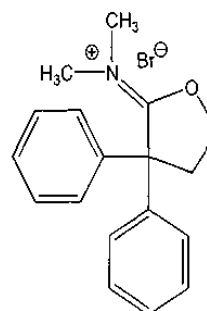
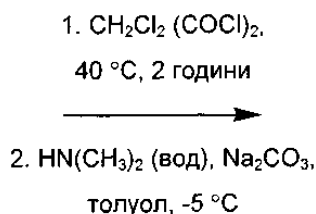
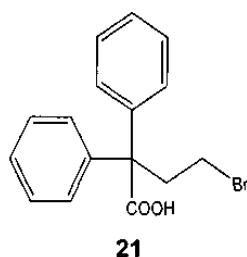
5.4 Приклад 4: Синтез сполуки 22

113

91250

Схема 9

114

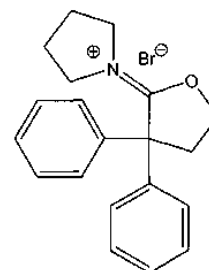
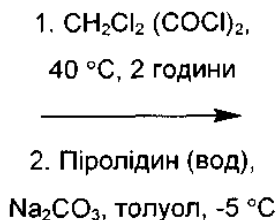
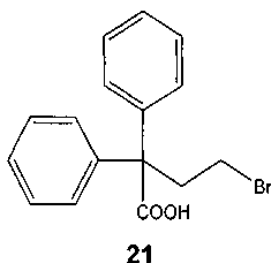


50 г (156,7 ммоль) порцію 4-Бром-2,2-дифенілмасляної кислоти 21 (Aldrich) суспендували в дихлорметані (250 мл). Додавали оксалілхлорид (14,4 мл, 164,5 ммоль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником під аргоном протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі одержуючи неочищений хлорид кислоти, який негайно використовували. Карбонат натрію (19,9 г, 188,04 ммоль) розчиняли у воді (200 мл) і розчин охолоджували до -5 °C (лід-ацетон). Додавали водний диметиламін 40% в/а 7,9 М (24 мл, 188,04 ммоль), після чого толуол (200 мл). Протягом 15 хвилин додавали хлорид кислоти в толуолі (250 мл) підтримуючи температуру нижче 0 °C

під час додавання і одержану суміш перемішували протягом ще 1 г при цій температурі. Органічний шар відокремлювали (відкидали для видалення домішок) і водний шар екстрагували дихлорметаном (5×500 мл), сушили (MgSO_4) і розчинник упарювали у вакуумі виділяючи майже-білу тверду речовину на роторному випаровувачі при 50 °C після 20 хв. Тверду речовину розтирали з етилацетатом (250 мл) одержуючи 22 (37,5 г, 69,4%) як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,56-7,36 (10H, m), 4,86 (2H, t, $J=7,0$ Гц), 3,82 (3H, c), 3,47 (2H, t, $J=7,0$ Гц), 2,96 (3H, c).

5.5 Приклад 5: Синтез сполуки 23

Схема 10



До суспензії 100 г (313,293 ммоль) 4-Бром-2,2-дифенілмасляної кислоти 21 (Aldrich) в дихлорметані (300 мл) додавали оксалілхлорид (328,958 ммоль, тобто, 164,48 мл 2М розчину в дихлорметані (Aldrich)) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником під аргоном протягом 18 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі одержуючи неочищений хлорид кислоти, який розчиняли в 400 мл толуолу. До суспензії піролідину (26,74 г, 375,95 ммоль) у воді (400 мл) додавали карбонат натрію (39,84 г, 375,95 ммоль), одержаний розчин охолоджували до -5 °C (лід-ацетон). Протягом 40 хв додавали хлорид кислоти в толуолі (400 мл) підтримуючи температуру

нижче 0 °C під час додавання і одержану суміш перемішували протягом же 1 г при цій температурі. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном (3×500 мл), сушили (MgSO_4) і розчинник упарювали у вакуумі виділяючи майже-білу тверду речовину на роторному випаровувачі при 50 °C після 20 хв. Тверду речовину розтирали з етилацетатом (250 мл) одержуючи 23 (74,5 г, 63 %) як білу тверду речовину: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,57-7,50 (m, 4H), 7,48-7,42 (m, 6H), 4,92-4,85 (m, 2H), 4,39-4,32 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H).

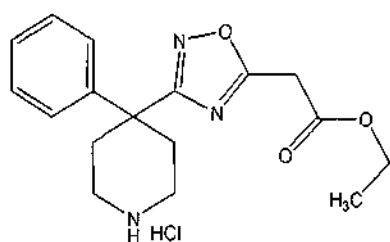
5.6 Приклад 6: Синтез сполуки AFL

115

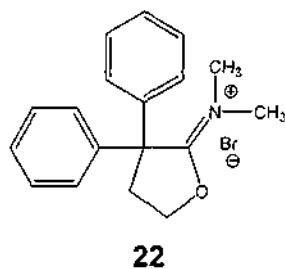
91250

Схема 11

116

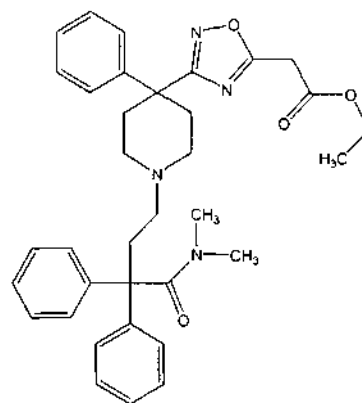


20



22

триетиламін/дихлоретан



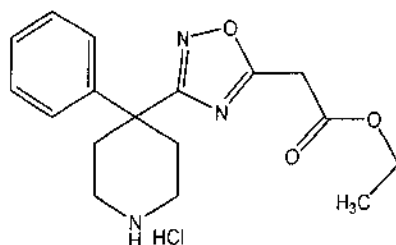
AFL

0,3 мл (4,36 ммоль) порцію триетиламіну при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали до 1,2-дихлоретанового (50 мл) розчину 20 (0,63 г, 1,82 ммоль). Одержаний розчин охолоджували до 0°C і додавали 22 (0,75 г, 2,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 г і кімнатній температурі протягом 8 г. Після цього, леткі речовини видаляли на роторному випаровувачі і залишок очищали за допомо-

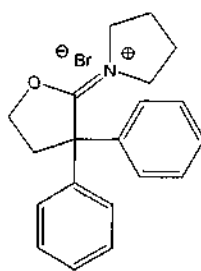
гою флеш хроматографії використовуючи градієнт етилацетат/гексан як елюент одержуючи 0,7 г AFL: m/z 581, ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,41-7,15 (м, 15H), 4,11-4,02 (м, 2H), 3,99-3,92 (м, 2H), 3,51-3,33 (м, 2H), 2,94-2,74 (м, 7H), 2,63-2,45 (м, 4H), 2,33-2,16 (м, 5H), 1,15-1,09 (м, 3H).

5.7 Приклад 7: Синтез сполуки AGE

Схема 12

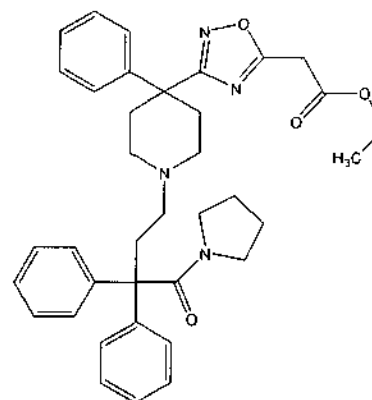


20



23

триетиламін/дихлоретан



AGE

2,88 мл (20,72 ммоль) порцію триетиламіну при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали до 1,2-дихлоретанового (50 мл) розчину 20 (1,75 г, 1,82 ммоль). Одержаний розчин охолоджували до 0°C і додавали 23 (2,2 г, 6,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 г і кімнатній температурі протягом 8 г. Після цього, леткі речовини видаляли на роторному випаровувачі і залишок очищали за допомо-

гою флеш хроматографії використовуючи градієнт етилацетат/гексан як елюент одержуючи 1,2 г AGE: m/z 607, ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,34-7,00 (м, 15), 3,96 (к, $J=7,23$, 2H), 3,87 (шс, 2H), 3,43-3,29 (м, 4H), 2,84-2,65 (м, 4H), 2,57-2,39 (м, 4H), 2,26-2,09 (м, 4H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,43-1,29 (м, 2H), 1,00 (т, $J=7,23$, 3H).

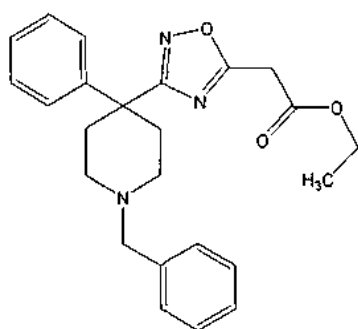
5.8 Приклад 8: Синтез сполуки 24

117

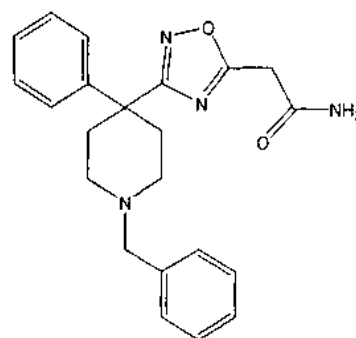
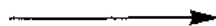
91250

Схема 13

118



18

NH₃/Метанол

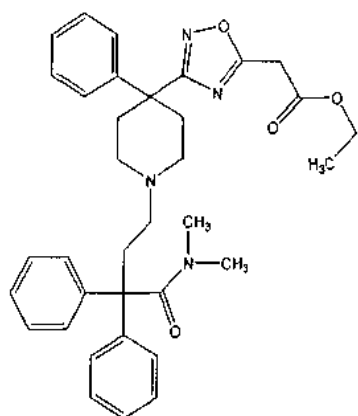
24

0,1 г (0,25 ммоль) зразок 18 розчиняли в 8,0 мл аміаку в метанолі (7N, Aldrich). Одержаний розчин перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 40 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі одержуючи неочищений зразок. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ТШХ використовуючи

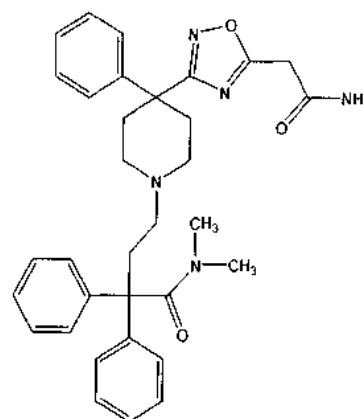
2% метанол в DCM одержуючи 50 мг 24 як білу тверду речовину: m/z 377, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,41-7,18 (м, 10H+CHCl₃), 7,02 (шс, 1H), 5,53 (шс, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,46 (шс, 2H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,73-2,62 (м, 2H), 2,39-2,15 (м, 4H).

5.9 Приклад 9: Синтез сполуки AFE

Схема 14



AFL

NH₃/Метанол

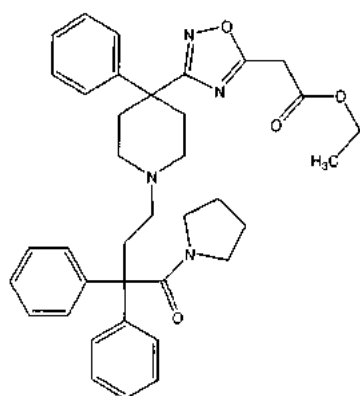
AFE

0,31 г (0,55 ммоль) зразок AFL розчиняли в 20,0 мл аміаку в метанолі (7N, Aldrich). Одержаний розчин перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 40 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі одержуючи неочищений зразок. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш хроматографії викори-

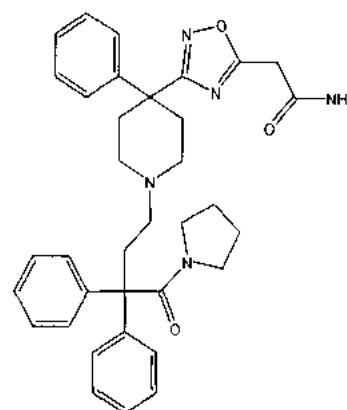
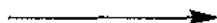
стовуючи градієнт етилацетат/гексан, як елюент, одержуючи 0,25 г AFE як білу тверду речовину: m/z 552, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,46-7,17 (м, 15H+CHCl₃), 6,93 (шс, 1H), 5,80 (шс, 1H), 3,90 (шс, 2H), 3,66-3,55 (м, 2H), 2,98 (шс, 3H), 2,91-2,64 (м, 6H), 2,62-2,47 (м, 4H), 2,29 (шс, 3H).

5.10 Приклад 10: Синтез сполуки AFX

Схема 15



AGE

NH₃/Метанол

AFX

0,30 г (0,50 ммоль) зразок AGE розчиняли в 20,0 мл аміаку в метанолі (7N, Aldrich). Одержаний розчин перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 40 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і леткі речовини видаляли у вакуумі одержуючи неочищений зразок. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи градієнт етилацетат/гексан як елюент одержуючи 0,251 г AFX як білу тверду речовину: m/z 578, 1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,44-7,17 (м, 15H), 3,84 (шс, 2H), 3,55-3,37 (м, 4H), 2,99-2,81 (м, 4H), 2,68-2,54 (м, 4H), 2,39-2,21 (м, 4H), 1,67-1,57 (м, 2H), 1,54-1,43 (м, 2H).

5.11 Приклад 11: Дослідження спорідненості зв'язування μ - і ORL-1 рецептора

Наступний Приклад демонструє, що 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки зв'язують μ - або ORL-1-рецептори і, відповідно, є корисними для лікування або попередження болю або діареї.

5.11 Матеріали і Способи

Одержання мембран ORL-1 рецептора

Всі реагенти одержують від Sigma (St. Louis, MO), якщо не вказано інше. Мембрани з рекомбінантних HEK-293 клітин, що експресують людиноподібний опіоїдний рецептор (ORL-1) (Perkin Elmer, Boston, MA), одержують шляхом лізування клітин в охолодженому льодом гіпотонічному буфері (2,5 mM $MgCl_2$, 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 мл/10 см чашки), після чого гомогенізують використовуючи гомогенізатор тканин/тефлоновий товчачик. Мембрани збирають центрифугуванням при $30000 \times g$ протягом 15 хв при $4^\circ C$ і залишок ресуспендують в гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3 мг/мл. Концентрації протеїну визначають використовуючи реагент для дослідження протеїну BioRad (Hercules, CA) з телячим сироватковим альбуміном, як стандартом. Аліквоти мембран ORL-1 рецептора зберігають при $-80^\circ C$.

Методики дослідження зв'язування μ - і ORL-1 рецептора

Для дослідження дозо-витіснювального зв'язування радіоліганду для ORL-1 і μ рецепторів використовують 0,1 нМ [3H]-ноцицептин або 0,2

нМ [3H]-дипренорфін (NEN, Boston, MA), відповідно, з 5-20 мг мембранового протеїну/лунку в кінцевому об'ємі зв'язувального буфера 500 мл (10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 5% ДМСО, 50 mM HEPES, pH 7,4). Реакції проводять у відсутності або присутності концентрацій, що збільшуються, неміченого ноцицептину (American Peptide Company, Sunnyvale, CA) або налоксону, для ORL-1 і μ , відповідно. Всі реакції проводять в 96-лункових поліпропіленових планшетах протягом 1-2 г при кімнатній температурі. Реакції зв'язування зупиняють швидким фільтруванням через 96-лункові фільтрувальні планшети Unifilter GF/C (Packard, Meriden, CT) попередньо вимочений в 0,5% поліетиленіміні використовуючи 96-лунковий збирач тканини (Brandel, Gaithersburg, MD) з наступним триразовим промиванням використовуючи 500 мкл охолодженого льодом зв'язувального буфера. Фільтрувальні планшети потім сушили при $50^\circ C$ протягом 2-3 г. Додають сцинтиляційний коктейль BetaScint (Wallac, Turku, Finland) (50 мкл/лунку) і планшети аналізують використовуючи Packard Top-Count протягом 1 хв/лунку. Дані аналізують використовуючи односайтну конкурентну криву, де підганяють функції в GraphPad PRISM v. 3.0 (San Diego, CA).

Методика дослідження зв'язування δ опіоїдного рецептора

Для дослідження дозо-витіснювального зв'язування радіоліганду використовують 0,2 нМ [3H]-налтриндол (NEN; 33,0 Ci/ммоль) з 10-20 мкг мембранового протеїну (рекомбінантний дельта опіоїдний рецептор, що експресується в CHO-K1 клітинах; Perkin Elmer) в кінцевому об'ємі зв'язувального буфера 500 мкл (5 mM $MgCl_2$, 5% ДМСО, 50 mM основи Трізма, pH 7,4). Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 25 мкМ неміченого налоксону. Всі реакції проводили в 96-лункових поліпропіленових планшетах протягом 1 г при кімнатній температурі. Реакції зв'язування визначали швидким фільтруванням на 96-лункові фільтрувальні планшети Unifilter GF/C (Packard) попередньо вимочені в 0,5% поліетиленіміні (Sigma). Збирання проводили використовуючи 96-лунковий збирач тканини (Packard) з наступним п'ятиразовим промиванням викорис-

товуючи 500 мкл охолодженого льодом зв'язувального буфера. Фільтрувальні планшети потім сушили при 50°C протягом 1-2 годин. Додавали п'ятдесят мкл/лунку сцинтиляційного коктейлю (MicroScint; Packard) і планшети аналізували використовуючи Packard Top-Count протягом 1 хв/лунку.

Методика дослідження зв'язування κ опіоїдного рецептора

Одержували мембрани з рекомбінантних HEK-293 клітин, що експресують каппа опіоїдний рецептор людини (каппа) (клонований в коняку) шляхом лізування клітин в охолодженому льодом гіпотонічному буфері (2,5 mM MgCl₂, 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 мл/10 см чашку) після чого гомогенізують використовуючи гомогенізатор тканин/тефлоновий товчачик. Мембрани збирали центрифугуванням при 30000 \times g протягом 15 хв при 4°C і залишок ресуспендували в гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3 мг/мл. Концентрації протеїну визначають використовуючи реагент для дослідження протеїну BioRad з телячим сироватковим альбуміном, як стандартом. Аліквоти мембран каппа рецептора зберігають при -80°C.

Для дослідження дозо-витіснювального зв'язування радіоліганду використовують 0,4-0,8 nM [³H]-U69,593 (NEN; 40,0 Ci/ммоль) з 10-20 мкг мембранового протеїну (рекомбінантний каппа опіоїдний рецептор, що експресується в HEK 293 клітинах; одержували самостійно) в кінцевому об'ємі зв'язувального буфера 200 мкл (5% ДМСО, 50 mM основи Трізма, pH 7,4). Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкМ немічного налоксону або U69,593. Всі реакції проводили в 96-лункових поліпропіленових планшетах протягом 1 г при кімнатній температурі. Реакції зв'язування визначали швидким фільтруванням на 96-лункові фільтрувальні планшети Unifilter GF/C (Packard) попередньо вимочені в 0,5% поліетиленіміні (Sigma). Збирання проводили використовуючи 96-лунковий збирач тканини (Packard) з наступним п'ятиразовим промиванням використовуючи 200 мкл охолодженого льодом зв'язувального буфера. Фільтрувальні планшети потім сушили при 50°C протягом 1-2 годин. Додавали п'ятдесят мкл/лунку сцинтиляційного коктейлю (MicroScint; Packard) і планшети аналізували використовуючи Packard Top-Count протягом 1 хв/лунку

5.11.2 Дані зв'язування μ рецептора

Загалом, нижче значення K_i буде забезпечувати більшу ефективність 4-Оксадіазоліл-піперидиновим сполукам при лікуванні або попередженні болю або діареї. Типово, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 300 або менше для зв'язування μ опіоїдних рецепторів. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки представленого винаходу будуть мати K_i (nM) приблизно 10 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 1 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-

піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 0,1 або менше. Сполуки AFL, AGE, AFE, і AFX (тобто, ілюстративні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки), мають, відповідно, K_i (nM) 1,1, 1,3, 5,9 і 4,8 для зв'язування з μ -опіоїдними рецепторами.

5.11.3 Дані зв'язування ORL-1 рецептора

Типово, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 10000 або менше для ORL-1 рецепторів. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 2000 або менше. В іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 1000 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 100 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 10 або менше.

Дані зв'язування δ рецептора

Типово, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 10000 або менше для δ рецепторів. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 4000 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 2500 або менше. В іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 1000 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 500 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 350 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 250 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 100 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 10 або менше.

Дані зв'язування κ рецептора

Типово, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 10000 або менше для κ рецепторів. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 5000 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 500 або менше. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 400 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 200 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 100 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 50 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати K_i (nM) приблизно 10 або менше.

5.12 Приклад 12: GTP γ S функціональна активність μ і ORL-1 опіоїдного рецептора

Наступний приклад буде демонструвати здатність 4-Оксадіазоліл-піперидинових сполук стимулювати функцію μ або ORL-1 рецептора, також як функцію δ і κ рецептора і, відповідно, будуть корисні для лікування або попередження болю або діареї.

5.12.1 Матеріали і способи

Функціональні дослідження [35 S]GTP γ S проводять використовуючи свіжо розморожені мембрани ORL-1 або μ -рецептора, як необхідно. Реакції дослідження одержували послідовним додаванням наступних реагентів до буфера зв'язування (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) на льоду (вказані кінцеві концентрації): мембрановий протеїн (0,066 мг/мл для ORL-1 рецептора і 0,026 мг/мл для μ -рецептора), сапонін (10 мг/мл), GDP (3 mM) і [35 S]GTP γ S (0,20 nM; NEN). Аліквоти одержаного розчину мембран (190 мкл/лунку) переносили до поліпропіленових 96-мілколункових планшетів, що містять 10 мкл 20х концентрованих готових розчинів агоніста ноцицептину одержаних в диметилсульфоксиді ("ДМСО"). Планшети інкубували протягом 30 хв при кімнатній температурі із збовтуванням. Реакції зупиняли швидким фільтруванням на 96-лункові фільтрувальні планшети Unifilter GF/B (Packard, Meriden, CT) використовуючи 96-лунковий збирач тканини (Brandel, Gaithersburg, MD) після чого три рази промивають 200 мкл охолодженого льодом зв'язувального буфера (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Фільтрувальні планшети потім сушили при 50°C протягом 2-3 г. Додають сцинтиляційний коктейль BetaScint (Wallac, Turku, Finland) (50 мкл/лунку) і планшети аналізують використовуючи Packard Tor-Count протягом 1 хв/лунку. Дані аналізують використовуючи односайтну конкурентну криву, де підганяють функції в GraphPad PRISM v. 3.0.

Дослідження [35 S]GTP γ S функціонального зв'язування κ і δ опіоїдного рецептора проводили наступним чином. Розчин мембран каппа або дельта опіоїдного рецептора одержували послідовним додаванням кінцевої концентрації 0,026 мкг/мкл мембранового протеїну (каппа: одержували на місці, дельта: Perkin Elmer), 10 мкг/мл сапоніну, 3 мкМ GDP і 0,20 nM [35 S]GTP γ S до буферу зв'язування (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) на льоду. Одержаний мембрановий розчин (190 мкл/лунку) переносили до поліпропіленових 96-мілколункових планшетів, що містять 10 мкл 20х концентрованих готових розчинів агоніста одержаного в ДМСО. Планшети інкубували протягом 30 хв при кімнатній температурі із збовтуванням. Реакції зупиняли швидким фільтруванням на 96-лунковий збирач тканини (Packard) після чого три рази промивають 200 мкл охолодженого льодом зв'язувального буфера (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Фільтрувальні планшети потім сушили при 50°C протягом 2-3 г. Додають сцинтиляційний коктейль п'ятдесят мкл/лунку (MicroScint20, Packard) і планшети аналізували використовуючи Packard Tor-Count протягом 1 хв/лунку.

5.12.2 Функціональні дані μ рецептора

μ GTP EC₅₀ є концентрацією сполуки, що забезпечує 50% від максимальної відповіді для сполуки стосовно μ рецептора. 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки типово мають μ GTP EC₅₀ (nM) приблизно 5000 або менше стимулювання μ функції опіоїдного рецептора. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC₅₀ (nM) приблизно 1000 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC₅₀ (nM) приблизно 100 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC₅₀ (nM) приблизно 10 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC₅₀ (nM) приблизно 1 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP EC₅₀ (nM) приблизно 0,1 або менше.

μ GTP E_{max} % є максимальною дією, що викликають сполуки порівняно з дією викликаного [D-Ala², N-метил-Phe⁴, Gly-oil⁵]-енкефалін ("DAMGO"), стандартний μ агоніст. Загалом, значення μ GTP E_{max} (%) характеризує ефективність сполуки для лікування або попередження болю або діареї. Типово 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 50%. В одному з втілень 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 75%. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 88%. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати μ GTP E_{max} (%) більше ніж 100%.

5.12.3 Функціональні дані ORL-1 рецептора

ORL-1 GTP EC₅₀ є концентрацією сполуки, що забезпечує 50% від максимальної відповіді для сполуки стосовно ORL-1 рецептора 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки мають ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) приблизно 10000 або менше стимулювання функції ORL-1 опіоїдного рецептора. В одному з втілень, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) приблизно 1000 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) приблизно 100 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) приблизно 50 або менше. В ще одному іншому втіленні, 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) приблизно 10 або менше.

ORL-1 GTP E_{max} % є максимальною дією, що викликають сполуки порівняно з дією викликаного ноцицептином, стандартним ORL-1 агоністом. Загалом, значення ORL-1 GTP E_{max} (%) характеризує ефективність сполуки для лікування або попередження болю або діареї. Типово 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки мають ORL-1 GTP E_{max} (%) більше ніж 50%. В одному з втілень 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати ORL-1 GTP E_{max} (%) більше ніж 75%. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-

125

піперидинові сполуки будуть мати ORL-1 GTP E_{max} (%) більше ніж 88%. В ще одному іншому втіленні 4-Оксадіазоліл-піперидинові сполуки будуть мати ORL-1 GTP E_{max} (%) більше ніж 100%.

91250

126

В Таблиці нижче, приведені відповідні параметри K_i, GTP EC 50 і GTP E_{max} для μ, ORL-1, δ і κ рецептора для сполук AFE, AFL, AFX і AGE.

Таблиця

Сполука	μ			ORL1		
	K _i (нМ)	GTP EC50 (нМ)	GTP E _{max}	K _i (нМ)	GTP EC50 (нМ)	GTP E _{max}
AFE	5,92	16,11	116,50	1840,74		
AFL	1,11	1,04	116,67	695,88	>20 μm	28,00
AFX	4,82	8,09	90,00	1293,04		
AGE	1,29	2,03	103,33	3846,20		
Сполука	δ			κ		
	K _i (нМ)	GTP EC50 (нМ)	GTP E _{max}	K _i (нМ)	GTP EC50 (нМ)	GTP E _{max}
AFE	3619,47			151,62	1256,66	44,67
AFL	223,18	84,04	114,5	32,91	1681,48	52,67
AFX	2321,18			365,15	3832,77	41,67
AGE	340,64	21,53	104,33	91,91	703,59	56,00

Представлений винахід не обмежується рамками специфічних втілень описаних в Прикладах, які призначені для ілюстрації деяких аспектів винаходу і будь-які втілення, що є функціонально еквівалентними знаходяться в межах цього винаходу. Насправді, різні модифікації винаходу, на

додаток до тих показані і описані тут, будуть очевидними спеціалісту в цій галузі і призначені для попадання в межі пунктів формули винаходу, що додається.

В описі приведений ряд посилань, повний опис яких включений сюди як посилання.